



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Humira (adalimumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna
adalimumabem (chLC) (ICD-10 K 50)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-22/2012

Data ukończenia: grudzień 2012

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

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

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK (27.11.2012)	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK (12.11.2012)	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	NIE	NIE
[REDACTED]	TAK (26.10.2012)	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK (13.11.2012)	NIE	TAK

Wykaz skrótów

<p>95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval)</p> <p>ADA – adalimumab</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>bd – brak danych</p> <p>CD – choroba Crohna (ang. Crohn's disease)</p> <p>CDAI – wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index)</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – przedział ufności (ang. – Confidence Interval)</p> <p>CRD – Centre for Reviews and Dissemination</p> <p>GKS – glikokortykosteroidy</p> <p>HBI – Harvey-Bradshaw Index</p> <p>IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</p> <p>IFX – infliksymab</p> <p>lv – dożylnie (łac. intravenosa)</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>mc – masa ciała</p> <p>MD – średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe) (ang. – Mean Difference)</p> <p>ND – nie dotyczy</p> <p>NNT – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. – Number Needed to Treat)</p> <p>NR – nie raportowano</p> <p>OB. – odczyn biernackiego</p> <p>P – poziom istotności statystycznej</p> <p>PDAI – wskaźnik aktywności okołodbytniczej choroby Crohna (ang. Perianal Crohn's Disease Activity Index)</p> <p>PL – placebo</p> <p>RCT – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)</p> <p>RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>RR – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (ang. – Relative Risk, Risk Ratio)</p> <p>Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p>Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)</p>

WMD- (ang.- weighted mean difference) średnia ważona różnic - parametr oceniający wspólny efekt danej interwencji na podstawie poszczególnych badań, w których efekt mierzono przy użyciu tej samej skali

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

Kolorem żółtym oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

Kolorem błękitnym oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	22
3.1.3. Opis wybranych komparatorów	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	39
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	65
4. Ocena analizy ekonomicznej	66
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	66
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	67
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	69
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	71
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	72
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	72
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	73
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	73
Cena zbytu netto – CZN; Urzędowa cena zbytu – UCZ; CH – cena hurtowa;.....	74
5. Ocena analizy wpływu na budżet	74
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	79
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	79
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	83
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	84
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	84
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	84
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	85
9.1. Rekomendacje kliniczne	85
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	87
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	88
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	88
11. Opinie ekspertów.....	90
12. Kluczowe informacje i wnioski	92
13. Źródła.....	97
14. Załączniki	100

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

16.10.2012;MZ-PLA-460-15149-72/BRB/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Humira (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, 2 amp.-strz. (+2 gazik.), EAN 5909990005055

Wnioskowane wskazanie: Choroba Leśniowskiego-Crohna

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

██████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Abbott Laboratories Poland

Ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Abbott Laboratories LTD,

Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden, Holandia (Remicade®)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 16.10.2012 r., znak MZ-PLA-460-15149-72/BRB/12, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, 2 amp.-strz. (+2 gazik.), EAN 5909990005055 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K 50)”.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

- Humira® (adalimumab) w terapii choroby Crohna. Analiza efektywności klinicznej. [REDAKTOWANE]

- Adalimumab w leczeniu choroby Crohna. Analiza minimalizacji kosztów. [REDAKTOWANE]

- Adalimumab w leczeniu choroby Crohna. Analiza wpływu na budżet NFZ. [REDAKTOWANE]

- Adalimumab w leczeniu choroby Crohna. Analiza racjonalizacyjna. [REDAKTOWANE]

Do wniosku dołączono również m.in.:

- Projekt opisu programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna Adalimumabem (ICD-10 K 50)”.

W stosunku do aktualnie finansowanego programu lekowego ww. projekt programu rozszerza populację docelową o następujące grupy pacjentów: [REDAKTOWANE]

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 26.10.2012 r., znak AOTM-OT-4351-22(9)/TI/2012, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Pismem z dnia 31.10.2012 r., znak: MZ-PLR-460-16434-3/KWA/12, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedstawicielowi Podmiotu Odpowiedzialnego, celem uzupełnienia, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM pismem z dnia 26.10.2012 r., znak AOTM-OT-4351-22(9)/TI/2012.

W dniu 15.11.2012 r., pismem znak: MZ-PLR-460-16503-4/MG/12 Ministerstwo Zdrowia przekazało uzupełnienia analiz Wnioskodawcy.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

W omawianym wskazaniu preparat Humira (adalimumab) nie był wcześniej oceniany przez AOTM.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Remicade (infliksymab)			
Program Lekowy – „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna(chLC) (ICD-10 K 50) ”	<p style="text-align: center;">Stanowisko RP Nr 95/2012 z dnia 29.10.2012r.</p> <p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTM Nr 85/2012 z dnia 29.10.2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, wydawanego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej. [REDAKTOWANE]</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Infl ksymbab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności w populacji do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymbabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Terapia infliksymbabem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infliksymbabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu. Jest to technologia kosztowna dla płatnika publicznego, ale zdaniem Rady Przejrzystości, refundacja jest uzasadniona gdyż zwiększa dostępność skutecznego leczenia dzieci i dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infl ksymbab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Ramicade (infliksimab) w leczeniu średniej i ciężkiej postaci Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) w ramach zmodyfikowanego programu lekowego. Aktualnie funkcjonujący program zostanie rozszerzony o dorosłych pacjentów z umiarkowaną, czynną postacią ChLC oraz, dzieci od 6 roku życia, z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołoodbytowymi. Infl ksymbab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności poszerzającą opcje terapeutyczne biologicznego leczenia ChLC. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymbabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie programem dorosłych chorych z umiarkowaną postacią choroby oraz dzieci powyżej 6 roku życia, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do wnioskowanego programu. Jednocześnie, Prezes Agencji zgadza się z opinią Rady, iż stosowanie infliksymbabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu. Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady uważa za zasadne zmianę [REDAKTOWANE] polegającą na podjęciu działań zmierzających do obecnie istniejących w Polsce zasad sprawozdawczo - rozliczeniowych oraz finansowanie wnioskowanego preparatu w obrębie już istniejącej grupy limitowej 1050.3, „blokersy TNF – infliksimab”.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Nieswoiste zapalenia jelit stanowią grupę idiopatycznych, przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego o charakterystycznym obrazie klinicznym. Wśród nich najbardziej istotne pod względem klinicznym i prognostycznym są: choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe.

Etiologia i patogenez

Podatność na zachorowanie zależy m.in. od mutacji genu białka NOD2 (*nucleotide oligomerization domain*), zwanego też CARD15 (*caspase recruitment domain family*) zlokalizowanego na chromosomie 16, regulującego aktywację makrofagów w odpowiedzi lipopolisacharydy bakteryjne. Obecność dwóch alleli zmutowanego genu zwiększa ryzyko zachorowania na ChLC 20-40 krotnie. W rozwoju procesu zapalnego ważną rolę odgrywają TNF- α i inne cytokiny prozapalne. Palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania oraz pogarsza przebieg ChLC. Najbardziej charakterystyczną cechą choroby są odcinkowe zmiany zapalne w jelicie cienkim lub grubym, przedzielone fragmentami zdrowymi. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, ale stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadząc do jej zniszczenia i włóknienia, czego następstwem jest powstawanie przetok i zwężeń.

Postacie kliniczne choroby

W obrazie klinicznym ChLC dominują objawy dysfunkcji przewodu pokarmowego, a charakterystyczne objawy pozajelitowe i powikłania metaboliczne wskazują na zakłócenie ogólnoustrojowe homeostazy.

Zajęcie przewodu pokarmowego obejmuje:

- Jelita – najczęściej zajęty jest dystalny odcinek jelita krętego (u 40-50% chorych). U 25-30% chorych choroba jest ograniczona do jelita cienkiego, u 30-40% zmiany występują jednocześnie w jelicie cienkim i grubym. W 20% przypadków stwierdza się izolowane zajęcie jelita grubego.
- Górny odcinek przewodu pokarmowego – zmiany w przełyku, żołądka lub dwunastnicy występują u 0,5-13% chorych. Zmiany w jamie ustnej stwierdza się u 40-80% dzieci i 5-20% dorosłych, niekiedy na początku choroby, czasami po wielu latach od rozpoznania.
- Okolice odbytu – charakterystyczne dla ChLC są zmiany w okolicy odbytu; stwierdza się je u 35-45% pacjentów. Zmiany okołoodbytowe to: szczeliny, przetoki, ropnie.

Zajęcie struktur poza przewodem pokarmowym

- Objawy pozajelitowe występują u 6-47% chorych i częściej współistnieją z lokalizacją zmian zapalnych w jelicie grubym. Najczęściej obserwuje się: zapalenie stawów (20-30%), zmiany skórne (2-15%), zmiany oczne (3-5%).

Objawy

Do ogólnych, nieswoistych objawów należą: osłabienie, gorączka spowodowana stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (może być spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania). Objawy ChLC zależą od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym:

- Postać z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego – niekiedy pierwszym objawem jest niedokrwistość, gorączka o nieznanym przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. U większości chorych dominują bóle brzucha i biegunka.
- Jelito grube – objawy mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Najczęstszym objawem jest biegunka. Makroskopowa domieszka krwi występuje rzadko. Często występuje ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego.
- Jama ustna – ból jamy ustnej i dziąseł, owrzodzenia aftowe.
- Przełyk – dysfagia, odynofagia.
- Żołądek i dwunastnica – ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika).
- Okolice odbytu – wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytowe; występują u 50-80% chorych z zajęciem jelita grubego, a w 27% przypadków mogą być pierwszym objawem choroby.

Ocena aktywności choroby

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności ChLC CDAI (Crohn's Disease Activity Index).

Tabela 2. Obliczanie wskaźnika aktywności ChLC (CDAI)

Objawy	Punkty
Liczba luźnych stolców w tygodniu	Suma x 2
Bóle brzucha (w skali 0-3, codziennie przez tydzień)	Suma x 5
Samopoczucie (w skali 0-4 w tygodniu; skala: dobre – 0, średnie – 1-3, okropne – 4)	Suma z wszystkich dni tygodnia x 7
Objawy pozajelitowe i powikłania (0 – brak, 1 – za każdy)	Suma x 20
Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	x 30

Objawy	Punkty
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	x 10
Hematokryt (Ht) – kobiety (42), mężczyźni (47)	x 6
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	x 1
Ocena aktywności choroby (suma punktów): <150 – remisja 150-220 – mała aktywność 220-450 – średnia aktywność >450 – duża aktywność	

W praktyce klinicznej ocena aktywności choroby jest trudna, natomiast ma ona istotne znaczenie dla wyboru sposobu leczenia:

- Aktywność mała – chory może chodzić, jeść i pić; utrata <10% masy ciała; bez niedrożności przewodu pokarmowego, gorączki, odwodnienia, badalnego oporu, tkliwości brzucha; stężenia białek ostrej fazy (CRP) zazwyczaj zwiększone.
- Aktywność umiarkowana – okresowe wymioty lub utrata masy ciała >10%; leczenie łagodnej postaci choroby jest nieskuteczne; w badaniu jamy brzusznej stwierdza się tkliwy opór; bez jawnej niedrożności; stężenie CRP zwiększone.
- Aktywność duża – wyniszczenie (BMI <18 kg/m²), niedrożność lub ropień; objawy utrzymują się pomimo intensywnego leczenia; stężenie CRP znacznie zwiększone.

Epidemiologia

Częstość występowania ChLC jest zróżnicowana geograficznie. Najwyższą zapadalność i chorobowość obserwuje się w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, natomiast chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych między 15 a 40 r.ż., ale zachorowalność może dotyczyć każdego wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Zapadalności i chorobowości wśród mężczyzn i kobiet jest podobna (z niewielką przewagą płci żeńskiej).

Na podstawie danych Krajowego Rejestru Choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce w 2012 roku w 91 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru zarejestrowano łącznie 5542 pacjentów z ChLC. Źródło: <http://www.chorobacrohna.pl/> (data dostępu 07.11.2012)

Według opinii ekspertów klinicznych:

- „Liczba osób z chLC nie jest w Polsce precyzyjnie znana. W rejestrze ChLC są wpisane 5532 osoby, ale z pewnością nie są to wszyscy chorzy. Wg piśmiennictwa światowego leczenia biologicznego wymaga około 10% chorych, czyli w Polsce między 200-1700 osób rocznie. Należy zaznaczyć, że leczenie podtrzymujące powinno być stosowane tylko u osób z odpowiedzią kliniczną ocenianą na około 80%. Ocena ta dotyczy wszystkich leków biologicznych dopuszczonych w tym wskazaniu czyli obecnie infliksymabu i adalimumabu.”
- „Badania epidemiologiczne, które pozwoliłyby na precyzyjną odpowiedź na to pytanie, nie były w Polsce prowadzone. W latach 2003-2007 liczba szpitalnych rozpoznań choroby Leśniowskiego-Crohna wyniosła 13.573, co daje średnio 2700 rozpoznań rocznie. Można przyjąć, że około jednej trzeciej chorych hospitalizowanych (jest ich mniej niż rozpoznań) może wymagać leczenia adalimumabem. Wychodząc ze wskaźnika zapadalności na chorobę Leśniowskiego-Crohna (w Europie wskaźnik ten wynosi 5/100.000) i przy założeniu, że ok. 15% nowych chorych ma wskazania do leczenia adalimumabem, dochodzi się do cyfry 285 nowych chorych rocznie wymagających leczenia.”

Dane NFZ (pismo z dnia 08.11.2012 znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0443/W/29347/TC oraz pismo z dnia 17.10.2012 znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0420/W/26302/TC)

Tabela 3. Liczba pacjentów i wartość refundacji adalimumab i infliximabu w latach 2010 – 2012 u pacjentów powyżej 18 rż.

nazwa jednostkowy	2010		2011		I połowa 2012	
	Liczba pacjentów	Wartość wykonana	Liczba pacjentów	Wartość wykonana	Liczba pacjentów	Wartość wykonana
ADALIMUMAB	249	7 916 160	328	10 593 082,50	251	5 126 166,94
BUDESONIDUM	3	918,97	-	-	-	-
INFLIXIMABUM	267	7 982 025,87	302	8 731 674,46	225	4 429 890,62

Średnia masa ciała pacjentów leczonych preparatem infliximab w latach 2010 – 2012 obliczona na podstawie przekazanych przez NFZ, danych dotyczących rozliczonych krotności leku infliximab w ramach programu lekowego Choroba Leśniowskiego-Crohna, po wyeliminowaniu wartości skrajnych (>29 i 100<) wynosi **64,71 kg**. Wartości w przedziale (29< i >100) wynikają najprawdopodobniej z błędów przy rozliczaniu przez świadczeniodawców, co potwierdza analiza kolejnych podań, u pacjentów u których wystąpiły wartości skrajne.

Leczenie

Ponieważ etiologia choroby jest nieznana, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest u większości chorych leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku powikłań lub nieskuteczności farmakoterapii.

Zalecenia ogólne obejmują:

- Zaprzestanie palenia tytoniu – ma istotne znaczenie w zapobieganiu nawrotom u chorych palących.
- Unikanie innych czynników powodujących zaostrzenia – profilaktyka chorób infekcyjnych (zarówno dróg oddechowych, jak i przewodu pokarmowego), unikanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, nadmiernego stresu.
- Uzupełnianie niedoborów – w zależności od potrzeby; w postaci ciężkiej konieczne może być leczenie odwodnienia, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, hipoalbuminemii i niedokrwistości, a w postaci z zajęciem jelita krętego lub po jego wycięciu – niedoboru witaminy B₁₂.

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii ChLC są: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne.

Leczenie farmakologiczne ChLC obejmuje:

- Leczenie przeciwzapalne
 - Glikokortykosteroidy – hamują wczesną i późną fazę procesu zapalnego, są lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w celu indukcji remisji we wszystkich postaciach ChLC, niezależnie od lokalizacji zmian. Najczęściej stosowanymi preparatami z tej grupy są prednizon, hydrokortyzon i metyloprednizolon. Ich stosowanie jest wskazane w chorobie o przebiegu średnio ciężkim do ciężkiego. Leki te nie są skuteczne w podtrzymywaniu remisji ani zapobieganiu nawrotom, nie wpływają na naturalny przebieg choroby.
 - Pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna oraz mesalazyna) – działają przeciwzapalnie i immunosupresyjnie dzięki hamowaniu aktywacji lipooksygenazy, wpływowi na produkcję cytokin i wymiatanie wolnych rodników. Są często stosowane w praktyce klinicznej, jednakże wyniki dużych badań RCT nie potwierdzają ich skuteczności w indukcji remisji, leczeniu podtrzymującym czy w gojeniu błony śluzowej jelita.
- Leczenie immunosupresyjne
 - Pochodne tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) – hamują biosyntezę nukleotydów purynowych i inicjują apoptozę komórek. Leki zwykle zaczynają działać po 2-3 miesiącach, mają niewielki znaczenie w indukcji remisji, ale są skuteczne w terapii podtrzymującej. Powodują wygojenie błony śluzowej oraz korzystnie modyfikują naturalny przebieg choroby.
 - Metotreksat – jest analogiem kwasu foliowego. Wskazania podobne jak przy pochodnych tiopuryny. Znajduje również zastosowanie w przypadku oporności na pochodne tiopuryny lub ich nietolerancji.
 - Inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus) – mają ograniczone zastosowanie w ChLC. Wykazano skuteczność cyklosporyny w indukcji remisji aktywnej postaci ChLC. Takrolimus znajduje zastosowanie w postaci choroby z tworzeniem przetok.

- Leczenie biologiczne
 - Infliksymab – chimeryczna (ludzko-mysie) przeciwciało monoklonalne należące do klasy IgG₁. Wskazania do zastosowania to: indukcja i podtrzymanie remisji choroby ChLC o przebiegu średnio ciężkim do ciężkiego, jeśli glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne okazały się nieskuteczne, niewskazane lub wywołują objawy nietolerancji; leczenie ChLC z przetokami (w celu zamknięcia przetok) w przypadku nieskuteczności terapii konwencjonalnej (antybiotyki, leki immunosupresyjne, drenaż chirurgiczny). Lek podaje się we wlewie dożylnym trwającym min. 2h, w dawce 5mg/kg m.c., w schemacie 0-2-6 tygodni. W wyniku leczenia zwykle następuje szybkie ustąpienie objawów klinicznych i wygojenie błony śluzowej.
 - Adalimumab – jest pierwszym całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF- α . Dodatkowym działaniem jest indukcja apoptozy monocytów i hamowanie aktywacji czynników adhezyjnych. Wskazania obejmują: ChLC o średniej i dużej aktywności u pacjentów, u których glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne są nieskuteczne lub niewskazane oraz u chorych, u których źle tolerowany lub nieskuteczny okazał się infliksymab; leczenie ChLC z przetokami w przypadku nieskuteczności terapii konwencjonalnej. Lek stosuje się w wstrzyknięciach podskórnych w dawce 160 i 80 mg (w Polsce zarejestrowana dawka to 80 i 40 mg) w odstępie dwutygodniowym.
- Leki przeciwdrobnoustrojowe
 - Metronidazol i cyprofloksacyna – leczenie septycznych powikłań choroby, takich jak ropień, toksyczne rozdęcie okrężnicy czy sepsa, natomiast ich wpływ na podstawowy proces zapalny nie został udowodniony. Wskazanie: niepowikłane przetoki okołoodbytowe.
- Leczenie objawowe
 - Leczenie przeciwbólowe – w zwalczaniu ciągłego bólu stosuje się metamizol lub opoidy. W zwalczanie bólu typu kolkowego stosowane są leki przeciwcholinergiczne.
 - Leczenie przeciwbiegunkowe – zmniejszenie nasilenia lub zahamowanie biegunki można uzyskać za pomocą leków przeciwcholinergicznych – difenoksylatu lub loperamidu. U chorych z biegunką po resekcji jelita krętego, spowodowaną upośledzeniem wchłanianiem kwasów żółciowych, poprawę przynosi cholestyramina.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Humira 40 mg
Kod EAN	5909990005055
Kod ATC	L04AB04
Postać farmaceutyczna	Przezroczysty roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Substancja czynna	Adalimumab
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. 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 ₅₀ wynosi 0,1-0,2 nM).

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	08.09.2003
Wnioskowane wskazanie	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna
Dawka i schemat dawkowania	Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje

	<p>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.</p> <p>Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Humira, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Humira. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie. Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej. U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień.</p> <p>U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów Osiowa spondyloartropatia Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) Osiowo spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK Łuszczykowe zapalenie stawów Łuszczyca Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, polisorbate 80, sodu wodorotlenek). Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne. Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).</p>

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	██████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	██████
Grupa limitowa	1050.1, „blokery TNF – adalimumab”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	████████████████████████████████████████ ████████████████████████████████████████

Opis proponowanego programu lekowego

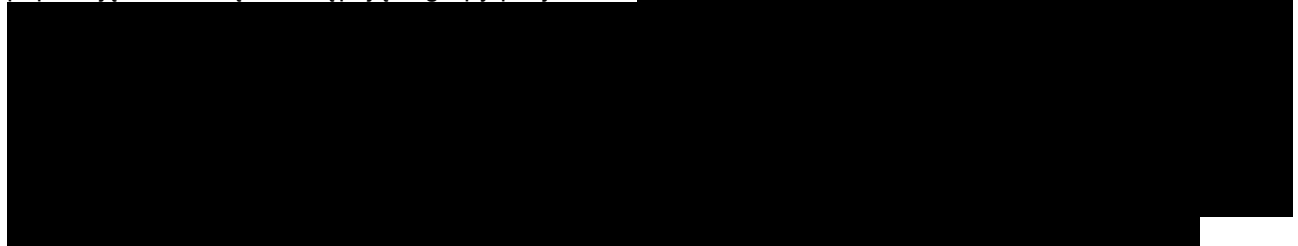
Tabela 7. Najważniejsze elementy programu lekowego przekazanego przez MZ

Nazwa programu	LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA ADALIMUMABEM
Cel programu	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych.
Kryteria włączenia do programu	<p>Kryteria włączenia (muszą wystąpić łącznie):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek pacjenta: 18 lat i więcej, 2) Ciężka lub umiarkowana, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 240 punktów) przy: <ol style="list-style-type: none"> a) braku odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa lub b) występowaniu przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia, lub

	<p>c) występowaniu steroidozależności lub steroidooporności lub</p> <p>d) obecności przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym – niezależnie od nasilenia choroby.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia adalimumabem oraz w okresie do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu.</p> <p>Pacjenci leczeni adalimumabem otrzymują i zapoznają się ze specjalną kartą informującą o możliwych zagrożeniach oraz dołączoną do leku ulotką dla pacjenta.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Nadwrażliwość na leki stosowane w programie, 2) Ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne 3) Umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego 4) Niestabilna choroba wieńcowa 5) Przewlekła niewydolność oddechowa 6) Przewlekła niewydolność nerek 7) Przewlekła niewydolność wątroby 8) Zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół 9) Choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby 10) Cięża lub karmienie piersią 11) Rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu 12) Powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego – zamykanie przetok może i powinno odbywać się w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).
Dawkowanie i sposób podawania	<p>W ramach terapii indukcyjnej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pierwsza dawka adalimumabu wynosi 160 mg we wstrzyknięciu podskórnym 2) Druga dawka adalimumabu wynosi 80 mg podana pacjentowi po 14 dniach od podania pierwszej dawki 3) Trzecia i kolejne dawki adalimumabu wynoszą 40 mg podawane pacjentowi po każdym kolejnych 14 dniach od podania poprzedniej dawki aż do 12 tygodnia terapii adalimumabem łącznie. <p>W leczeniu podtrzymującym: adalimumab podaje się w dawce 40 mg co 14 dni.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>W przypadku stosowania adalimumabu w ramach 12 tygodniowej terapii indukcyjnej, po upływie 2 tygodni od podania pacjentowi ostatniej dawki leku świadczeniodawca wykonuje u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI przynajmniej, raz na 3 miesiące.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) brak efektów leczenia, 2) wystąpienie działań niepożądanych leczenia 3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. <p>Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt. 1-3.</p>

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie obowiązuje program „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”.

Dołączony do wniosku refundacyjnego projekt programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)” w stosunku do ww. aktualnie finansowanego programu lekowego rozszerza populację docelową o następujące grupy pacjentów:



Projekt programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)” przedstawiony przez Ministerstwo Zdrowia różni się od projektu Wnioskodawcy. Niemniej jednak rozbieżności te dotyczą w większości przypadków stylistyki.

Ponadto projekt Ministerstwa Zdrowia zakłada, że ponowna kwalifikacja do programu, w przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, możliwa jest „nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii”

Porównanie projektów Wnioskodawcy i Ministerstwa Zdrowia

	Projekt Wnioskodawcy	Projekt Ministerstwa Zdrowia
Wiek	[REDACTED]	18 lat i więcej
Wynik CDAI	[REDACTED]	CDAI powyżej 240 punktów

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Alternatywną technologią lekową dla Adalimumabu, najczęściej rekomendowaną i stosowaną we wskazaniu: leczenie chorych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków, jest Remicade® (infliksymab) – chimeryczne (ludzko-mysie) monoklonalne przeciwciało przeciw rozpuszczalnemu i związanemu z błoną komórkową TNF- α .

Spośród dostępnych inhibitorów TNF- α , jedynie adalimumab i infliksymab posiadają rejestrację European Medicine Agency w leczeniu choroby Crohna. Ponadto, zarówno adalimumab, jak i infliksymab znajdują się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lek dostępny w ramach programu lekowego) i wydawane są bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chCL) (ICD-10 K50)”.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Francja	Prescrire 2012	Terapia za pomocą przeciwciał anti-TNF-alfa: infliksymab i adalimumab w leczeniu pacjentów (dzieci i dorośli) z chorobą Leśniowskiego-Crohna
USA	ACG 2009	<p>Farmakoterapia ChLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łagodna do umiarkowanej aktywności choroby – kortykosteroidy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol. • umiarkowana do ciężkiej aktywności choroby – przeciwciała monoklonalne anti-TNF-alfa: infliksymab, adalimumab oraz certolizumab pegol, • ciężka do bardzo ciężkiej aktywności choroby – stosowanie tradycyjnych steroidów doustnych lub anti-TNF (infliksymab lub adalimumab). • leczenie podtrzymujące – podtrzymanie za pomocą ifliximabu, adalimumabu oraz certolizumabu pegol.
Kanada	CAG 2009	<p><u>Terapia indukcyjna</u></p> <p>Terapia biologiczna infliksymabem, adalimumabem lub certolizumabem jest klinicznie skuteczna w indukcji remisji u pacjentów, którzy wykazują objawy ChLC pomimo konwencjonalnego leczenia (leki immunosupresyjne – purynowe antymetabolity / metotreksat i / lub kortykosteroidy).</p> <p><u>Terapia podtrzymująca</u></p> <p>U pacjentów, którzy odpowiedzieli na schemat leczenia indukcyjnego, leczenie podtrzymujące infliksymabem (5 mg / kg, co osiem tygodni), adalimumabem (40 mg podskórnie, co dwa tygodnie) lub certolizumabem (400 mg podskórnie, co cztery tygodnie) wykazuje utrzymywanie remisji choroby.</p>
Europa	ECCO 2009	Farmakoterapia ChLC: Infliksymab (Remicade®) i adalimumab (Humira®) to przeciwciała monoklonalne IgG1 anti-TNF z silnym przeciwzapalnym działaniem, prawdopodobnie związanym z procesem apoptozy komórek zapalnych. Certolizumab pegol (Cimzia®) jest pegylovanym anti-TNF Fab-przeciwciałem ze sprawdzoną skutecznością kliniczną pomimo braku efektów proapoptotycznych.
Polska	PTGE 2007	Z leków biologicznych praktyczne zastosowanie w terapii ChLC mają monoklonalne przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α – infliksymab i adalimumab

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	<p>Obowiązujący obecnie w Polsce program leczenia chLC, który jest kontynuacją programu terapeutycznego i obejmuje dwa leki biologiczne, będące terapią drugiego rzutu, oznacza w praktyce wyczerpanie możliwości terapeutycznych. Nie dysponujemy danymi dotyczącymi liczby osób leczonych w tym programie. Możemy jednak z całą mocą stwierdzić, że dostęp do leczenia na skutek niefrasobliwości urzędniczej i niezgodnej z wiedzą medyczną interpretacji przepisów został ograniczony. Wiemy także, że już dziś w wielu rejonach odmawia się leczenia ze względu na brak środków. Ta paradoksalna sytuacja stawia pod znakiem zapytania równy dostęp do leczenia.</p> <p>Leki biologiczne jako leki drugiego rzutu nie mają alternatywy, gdyż mogą być stosowane zgodnie z programem tylko po nieskutecznej farmakoterapii lekami „konwencjonalnymi” lub przy przeciwwskazaniach do nich. Leczenie chirurgiczne w chLC nie jest żadną alternatywą i stosowane jest ty ko gdy jest absolutnie konieczne.</p>	<p>Leczenie biologiczne u osób steroidozależnych wpływa na możliwość odstawienia kortykosteroidów lub znaczne zmniejszenie ich dawek. Terapia sterydowa, aczkolwiek skuteczna, stosowana w dłuższych okresach czyni ogromne spustoszenie w organizmie. Dotyczy to w szczególności dzieci, gdzie m. in, hamuje wzrastanie oraz mineralizację kośćca. Długotrwała kortykoterapia grozi też rozwinięciem cukrzycy, jaskry, osteoporozy oraz licznych innych poważnych powikłań. Z piśmiennictwa wynika, że leczenie biologiczne powoduje spadek zapotrzebowania na hospitalizacje.</p>	<p>Krótkookresowo najtańsze jest stosowanie sterydoterapii, nieskuteczne u osób steroidoopornych. Jednakże w długim okresie takie postępowanie przynosi ogromne szkody społeczne. W przypadku leczenia przetok dotychczas stosowane jest wyłonienie stomii, co sprzyjało gojeniu się zmian okołodobytych. Należy jednak pamiętać, że osoby ze stomią mają obniżoną jakości życia, mniejsze możliwości pracy i nauki, a do kosztów zaopatrzenia stomijnego i leczenia chirurgicznego należy doliczyć koszty społeczne.</p>	<p>Jak obok</p>	<p>Wytyczne polskich towarzystw naukowych są zgodne ze stanowiskiem wypracowanym przez ECCO opublikowanych w JCC i dostępnych na stronie www.ecco-iccjournal.org/content/consensus</p>
[REDACTED]	<p>W chorobie Leśniowskiego Crohna stosuje się kilka grup leków w zależności od lokalizacji i aktywności zapalenia jelit: pochodne 5-ASA - 40% glukokortykosteroidy - 50% tiopuryny - 30% (ponad 100% wynika z łączenia leków z różnych grup). W przypadku braku skuteczności tych leków wskazana jest operacja usunięcia zmienionego odcinka jelit.</p>	<p>Adalimumab może zastąpić wszystkie wymienione grupy leków, a zwłaszcza glukokortykosteroidy.</p>	<p>Najtańsze, ale obarczone powikłaniami, jest leczenie glukokortykosteroidami. Długotrwałe leczenie glukokortykosteroidami nie zapobiega jednak nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna.</p>	<p>Leczenie glukokortykosteroidami i tiopurynami jest skuteczne w około 60-70% przypadków. W pozostałych przypadkach wskazane jest leczenie operacyjne. Nawet i to leczenie nie zapobiega jednak nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna, które pojawiają się u około połowy chorych w ciągu 3 lat. Za najskuteczniejsze leczenie farmakologiczne uważane jest leczenie preparatami anty-TNF, do których należy adalimumab.</p>	<p>Leczeniem rekomendowanym w chorobie Leśniowskiego-Crohna może być każda z wymienionych technologii w zależności od lokalizacji, aktywności i powikłań choroby.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	„Inne grupy leków: sulfasalazyna i mesalazyna -.... ok. 20% chorych; glikokortykosteroidy- ... ok. 25 % chorych; azathiopryna, mercaptopuryna (ok. 20-30% chorych).”	„Leki biologiczne samodzielnie lub skojarzeniu z azathiopryną, mercaptoputyłą skutecznie zastępują inne formy leczenia, redukują potrzebę operacji i hospitalizacji.”	„Tanie, ale obciążone powikłaniami i nie wydłużające remisji jest leczenie glikokortykosteroidami. Tanie jest także stosowanie leków immunosupresyjnych, które jednak w większości nie powodują...ą wygojenia chorej błony śluzowej i cofnięcia zapalenia ściany jelita, a więc nie powodują remisji.”	„Najskuteczniejsze są leki biologiczne- szersze (bo w programie lekowym) stosowany jest infliximab i rzadziej (brak programu) adalimumab.”	„W Polsce, podobnie jak na świecie, rekomendowane jest stosowanie leków biologicznych w przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, steroidoopornych i steroidozależnych, źle tolerujących leki immunosupresyjne, obciążonych ryzykiem operacyjnym.”
[REDACTED]	„Program istnieje od roku 2007, problemem dla środowiska medycznego i pacjentów były źle określone kryteria włączenia, a właściwie ich niewłaściwa interpretacja.”	„Brak możliwości zastąpienia tej techniki, jest to po prostu brak możliwości leczenia aktywnej choroby w określonych grupach pacjentów, co skutkuje większą częstością operacji (które nie są operacjami leczącymi), większym wskaźnikiem absencji chorobowej czy niepełnosprawności oraz znacznie przedłużonym czasem hospitalizacji.”	„Klasyczne leczenie to steroidy, immunosupresja i ewentualnie leczenie operacyjne, tym niemniej w grupie chorych ze wskazaniami do leczenia biologicznego żadna z tych technik nie jest alternatywna.”	„Leczenie biologiczne- wytyczne ECCO, wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego.”	„We wskazaniach określonych w programie- leczenie biologiczne preparatami anty TNF-alfa.”

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. – Leki dostępne w ramach programu lekowego)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4 155,84	4 446,75	4 446,75	- Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, - Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna, - Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, - Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	bezpłatne	0 zł
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. a 20 ml	5909990900114	1050.3, blokery TNF - infliximab	2 113,80	2 261,77	2 261,77	- Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, - Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna, - Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, - Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	bezpłatne	0 zł

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Infliksymab	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.	- stosowany w ramach programu lekowego - udowodniona skuteczność leku poświadczona licznymi rekomendacjami i wytycznymi

3.1.3. Opis wybranych komparatorów

Infliksymab

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α)

Kod ATC: L04AB02

Mechanizm działania:

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 α - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Wskazania do stosowania:

- *Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)*
- **Choroba Crohna u dorosłych**
 - 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.
- *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego*
- *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży*
- *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa*
- *Łuszczycowe zapalenie stawów*
- *Łuszczyca*

Dawkowanie:

- *Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna*
 - Faza indukcyjna – 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.

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*

- Faza indukcyjna – 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

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 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.

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).

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez Wnioskodawcę zidentyfikowano [REDAKTOWANE]

Odnalezione opracowania dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych (w tym infliksymabu i adalimumabu) w chorobach zapalnych jelit (w tym w chorobie Leśniowskiego-Crohna). Populację docelową stanowili pacjenci z czynną chorobą Crohna lub z chorobami zapalnymi jelit z uwzględnieniem choroby Crohna. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Technologie medyczne oceniano pod kątem skuteczności (remisja choroby, odpowiedź na leczenie, nawrót choroby, jakość życia pacjentów) oraz bezpieczeństwa (działania niepożądane, hospitalizacje, zgony).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leku Humira® (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library.

W ramach wyszukiwania własnego poza ww. opracowaniami nie odnaleziono przeglądów systematycznych bezpośrednio odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji – Humira® (adalimumab).

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną leku Humira (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Ford 2011 Źródła finansowania: American College of Gastroenterology</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w chorobach zapalnych jelit Synteza wyników: ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudnia 2010</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Dretzke 2011 Źródła finansowania: NICE</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa a także efektywności kosztów zastosowania adalimumabu i infliksymabu w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby Crohna Synteza wyników: jakościowa</p>	<p>Populacja: dzieci i osoby dorosłe z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Crohna, (z przetokami lub bez) u których dotychczasowe leczenie okazało się nieskuteczne lub było nietolerowane.</p>	<p>Włączone badania: 11 badań RCT. W dziewięciu, porównywano infliksymab lub adalimumab z placebo (<i>Targan 1997, Present 1999, CLASSIC I, GAIN, Rutgeerts 1999, ACCENT I, ACCENT II, CLASSIC II, CHARM</i>). Dwa badania porównują różne dawki infliksymabu w populacji dzieci (<i>Baldassano 2003, REACH</i>). Dwa badania przeprowadzono w populacji chorych z przetokami (<i>Present 1999, ACCENT II</i>).</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																										
	<p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do czerwca 2007</p>	<p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA vs PL • IFX vs PL <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisja • CDAI 100 • CDAI 70 • Średnia końcowa CDAI • Średnia końcowa IBDQ 	<p>Charakterystyka badań włączonych do analizy Dretzke 2011 ze względu na rodzaj populacji</p> <table border="1" data-bbox="1039 300 2157 611"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Faza leczenia</th> <th rowspan="2">Interwencja</th> <th colspan="2">Dorośli</th> <th rowspan="2">Dzieci</th> </tr> <tr> <th>bez/przeważnie bez przetok</th> <th>z przetokami</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Indukcyjna*</td> <td>IFX</td> <td>Targan 1997</td> <td>Present 1999</td> <td>Baldassano 2003</td> </tr> <tr> <td>ADA</td> <td>CLASSIC I GAIN</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Podtrzymująca**</td> <td>IFX</td> <td>Rutgeerts 1999 ACCENT I</td> <td>ACCENT II</td> <td>REACH</td> </tr> <tr> <td>ADA</td> <td>CLASSIC II CHARM</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> </tbody> </table> <p>* infliksymab: pierwsza dawka wynosi 5 mg/kg mc, dwie kolejne dawki (tydzień 2. i 6.) – 5 mg/kg mc; adalimumab: pierwsza dawka wynosi 160 mg/kg mc, kolejna (tydzień 2.) – 80 mg/kg mc oraz trzecia – 40 mg/kg mc (podawana co 2. tydzień do 12. tygodnia leczenia) ** infliksymab: 5 mg/kg mc co 8 tygodni; adalimumab: 40 mg/kg mc co 2 tygodnie.</p> <p>Kluczowe wyniki: Adalimumab i infliksymab vs placebo- indukcyjna faza leczenia</p> <table border="1" data-bbox="1032 786 2157 1193"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Adalimumab</th> <th colspan="2">Infliksymab</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja</td> <td>10</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>CDAI 100</td> <td>10</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>CDAI 70</td> <td>10</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Średnia końcowa CDAI</td> <td>10</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Średnia końcowa IBDQ</td> <td>10</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>W analizowanych punktach końcowych obie badane substancje (adalimumab i infliksymab), okazały się istotnie statystycznie bardziej skuteczne od placebo.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Ze względu na ograniczenia wynikające z metodyki badań włączonych oraz charakterystyki populacji, niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy oraz bezpośredniej lub pośredniej analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu.</p>	Faza leczenia	Interwencja	Dorośli		Dzieci	bez/przeważnie bez przetok	z przetokami	Indukcyjna*	IFX	Targan 1997	Present 1999	Baldassano 2003	ADA	CLASSIC I GAIN	–	–	Podtrzymująca**	IFX	Rutgeerts 1999 ACCENT I	ACCENT II	REACH	ADA	CLASSIC II CHARM	–	–		Adalimumab		Infliksymab		Placebo			n	%	n	%	n	%	Remisja	10	100	10	100	10	100	CDAI 100	10	100	10	100	10	100	CDAI 70	10	100	10	100	10	100	Średnia końcowa CDAI	10	100	10	100	10	100	Średnia końcowa IBDQ	10	100	10	100	10	100
Faza leczenia	Interwencja	Dorośli				Dzieci																																																																							
		bez/przeważnie bez przetok	z przetokami																																																																										
Indukcyjna*	IFX	Targan 1997	Present 1999	Baldassano 2003																																																																									
	ADA	CLASSIC I GAIN	–	–																																																																									
Podtrzymująca**	IFX	Rutgeerts 1999 ACCENT I	ACCENT II	REACH																																																																									
	ADA	CLASSIC II CHARM	–	–																																																																									
	Adalimumab		Infliksymab		Placebo																																																																								
	n	%	n	%	n	%																																																																							
Remisja	10	100	10	100	10	100																																																																							
CDAI 100	10	100	10	100	10	100																																																																							
CDAI 70	10	100	10	100	10	100																																																																							
Średnia końcowa CDAI	10	100	10	100	10	100																																																																							
Średnia końcowa IBDQ	10	100	10	100	10	100																																																																							

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																						
<p>Huang 2011 <u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w indukcji odpowiedzi i utrzymaniu remisji wśród pacjentów z chorobą Crohna</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do czerwca 2010</p>	<p>Populacja: Pacjenci z chLC - łącznie 1004 pacjentów</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA vs PL <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie • Remisja 	<p>Włączone badania: 4 badania RTC, w dwóch oceniano skuteczność adalimumabu w indukcji (GAIN i CLASSIC I) oraz dwóch opisujących zastosowanie adalimumabu w utrzymaniu remisji (CHARM i CLASSIC II)</p> <p>Kluczowe wyniki: Indukcja remisji</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Tydzień</th> <th>ADA</th> <th>Placebo</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Odpowiedź na leczenie</td> </tr> <tr> <td>GAIN</td> <td>4</td> <td>61/159</td> <td>41/166</td> <td>1,90 (1,18; 3,05)</td> </tr> <tr> <td>CLASSIC I</td> <td>4</td> <td>91/225</td> <td>19/74</td> <td>1,97 (1,09; 3,53)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Metaanaliza</td> <td>1,93 (1,33; 2,79)</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Remisja</td> </tr> <tr> <td>GAIN</td> <td>4</td> <td>34/159</td> <td>12/166</td> <td>2,51 (1,17; 5,35)</td> </tr> <tr> <td>CLASSIC I</td> <td>4</td> <td>58/225</td> <td>9/74</td> <td>3,49 (1,73; 7,02)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Metaanaliza</td> <td>2,98 (1,78; 4,99)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Podtrzymanie remisji</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Tydzień</th> <th>ADA</th> <th>Placebo</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Remisja</td> </tr> <tr> <td>CHARM</td> <td>56</td> <td>127/329</td> <td>20/170</td> <td>4,72 (2,81; 7,90)</td> </tr> <tr> <td>CLASSIC II</td> <td>56</td> <td>30/37</td> <td>8/18</td> <td>5,36 (1,55; 18,54)</td> </tr> <tr> <td>Metaanaliza</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>4,79 (2,96; 7,73)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: Terapia adalimumabem jest skuteczna i bezpieczna, jednak istnieje potrzeba dalszych badań obejmujących większą populację.</p>	Badanie	Tydzień	ADA	Placebo	OR (95% CI)	Odpowiedź na leczenie					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)	Remisja					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)	Badanie	Tydzień	ADA	Placebo	OR (95% CI)	Remisja					CHARM	56	127/329	20/170	4,72 (2,81; 7,90)	CLASSIC II	56	30/37	8/18	5,36 (1,55; 18,54)	Metaanaliza				4,79 (2,96; 7,73)
Badanie	Tydzień	ADA	Placebo	OR (95% CI)																																																																					
Odpowiedź na leczenie																																																																									
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)																																																																					
Remisja																																																																									
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)																																																																					
Badanie	Tydzień	ADA	Placebo	OR (95% CI)																																																																					
Remisja																																																																									
CHARM	56	127/329	20/170	4,72 (2,81; 7,90)																																																																					
CLASSIC II	56	30/37	8/18	5,36 (1,55; 18,54)																																																																					
Metaanaliza				4,79 (2,96; 7,73)																																																																					
<p>Ma 2009 <u>Źródła finansowania:</u> Inflammatory Bowel Disease Clinic, Departments of Medicine; Community Health Sciences, Division Of Gastroenterology, University of</p>	<p>Cel: ocena skuteczności terapii adalimumabem wśród pacjentów z chorobą Crohna, leczonych wcześniej infliksymabem</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do maja 2009</p>	<p>Populacja: pacjenci z chorobą Crohna, leczeni wcześniej infliksymabem – łącznie 1810 pacjentów</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA vs PL <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisja (indukcja) • 6-miesięczna remisja (podtrzymanie) • Profil bezpieczeństwa 	<p>Włączone badania: 15 badań, w tym 2 RTC i 13 badań kohortowych</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie</th> <th rowspan="2">Data publikacji</th> <th colspan="4">Kliniczne punkty końcowe</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Badania z krótkim okresem obserwacji: (4 tyg.)</th> <th colspan="2">Badania z długim okresem obserwacji</th> </tr> <tr> <th>Autor</th> <th></th> <th>Remisja</th> <th>Odpowiedź na leczenie</th> <th>6-miesięczna remisja</th> <th>Remisja w 1. roku</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ho et al.</td> <td>2009</td> <td>NR</td> <td>NR</td> <td>82%</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>Oussalah et al.</td> <td>2008</td> <td>NR</td> <td>NR</td> <td>77%</td> <td>68%</td> </tr> <tr> <td>Lopez et al.</td> <td>2008</td> <td>19% (4/21)</td> <td>62% (13/21)</td> <td>82%</td> <td>72%</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Data publikacji	Kliniczne punkty końcowe				Badania z krótkim okresem obserwacji: (4 tyg.)		Badania z długim okresem obserwacji		Autor		Remisja	Odpowiedź na leczenie	6-miesięczna remisja	Remisja w 1. roku	Ho et al.	2009	NR	NR	82%	58%	Oussalah et al.	2008	NR	NR	77%	68%	Lopez et al.	2008	19% (4/21)	62% (13/21)	82%	72%																																				
Badanie	Data publikacji	Kliniczne punkty końcowe																																																																							
		Badania z krótkim okresem obserwacji: (4 tyg.)		Badania z długim okresem obserwacji																																																																					
Autor		Remisja	Odpowiedź na leczenie	6-miesięczna remisja	Remisja w 1. roku																																																																				
Ho et al.	2009	NR	NR	82%	58%																																																																				
Oussalah et al.	2008	NR	NR	77%	68%																																																																				
Lopez et al.	2008	19% (4/21)	62% (13/21)	82%	72%																																																																				

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																	
Calgary			Sandborn et al.	2007	21% (34 / 159)	52% (82 / 159)	ND	ND																																												
			Colombel et al.	2007	NR	56% (238 / 424)	37% (57 / 156)	32% (50 / 156)																																												
			Seiderer et al.	2007	38% (6 / 16)	63% (10 / 16)	31% (5 / 16)	19% (3 / 16)																																												
			Peyrin-Biroulet et al.	2007	67% (16 / 24)	NR	67% (16 / 24)	58% (14 / 24)																																												
			Hinojosa et al.	2007	42% (15 / 36)	83% (30 / 36)	NR	NR																																												
			Sandborn et al.	2004	12% (2 / 17)	41% (7 / 17)	ND	ND																																												
			Youdim et al.	2004	57% (4 / 7)	71% (5 / 7)	ND	ND																																												
			Karmiris et al.	2008	NR	71% (105 / 148)	NR	NR																																												
			Panaccione et al.	2008	NR	NR	35% (107 / 310)	29% (89 / 310)																																												
			Lofberg et al.	2008	36% (164 / 457)	NR	42% (194 / 457)	ND																																												
			Panaccione et al.	2008	23% (37 / 160)	59% (95 / 160)	36% (57 / 160)	ND																																												
			Sheridan et al.	2008	NR	NR	NR	62%																																												
						<p>NR – nie raportowano; ND – nie dotyczy</p> <p>Badania z krótkim okresem obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z remisją- od 12 do 67 % - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie- od 41% do 83% <p>Badania z długim okresem obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6-miesięczna remisja- od 31% do 82% - remisja w 1. roku- od 19% do 68% <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Dostępne dane sugerują, że adalimumab jest skuteczną terapią w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna, którzy przerwali terapię infliksymabem.</p>																																														
<p>Behm 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Canadian Institutes of Health Research</p>	<p>Cel: ocena skuteczności inhibitorów TNF-α w utrzymaniu remisji wśród pacjentów z chorobą Crohna</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem do lipca 2007</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z chorobą Crohna, z odpowiedzią lub remisją wywołaną inhibitorami TNF-α, a także pacjenci w remisji nie mogący odstawić steroidów</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFX vs PL • ADA vs PL <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie • Utrzymanie remisji • Ograniczenie steroidów • Wyleczenie przetok 	<p>Włączone badania: 9 badań RTC, w tym: 3 dla IFX: Rutgeerts 1999; Hanauer 2002; Sands 2004; 2 dla ADA: Colombel 2007; Sandborn 2007, 3 CDP571 i 1 certolizumabu</p> <p>Kluczowe wyniki:</p>																																																	
			<table border="1" data-bbox="1019 1090 2166 1430"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Badanie</th> <th>Adalimumab (n/N)</th> <th>Placebo (n/N)</th> <th>RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Utrzymanie remisji</td> <td>CHARM</td> <td>127/329</td> <td>20/170</td> <td>3,28 (2,13; 5,06)</td> </tr> <tr> <td>CLASSIC II</td> <td>30/37</td> <td>8/18</td> <td>1,82 (1,06; 3,13)</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź na leczenie</td> <td>CHARM</td> <td>146/329</td> <td>28/170</td> <td>2,69 (1,88; 3,86)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ograniczenie steroidów</td> <td>CHARM</td> <td>34/132</td> <td>4/66</td> <td>4,25 (1,57; 11,47)</td> </tr> <tr> <td>CLASSIC II</td> <td>11/14</td> <td>4/7</td> <td>1,38 (0,68; 2,76)</td> </tr> <tr> <td>Punkt końcowy</td> <td>Badanie</td> <td>Infliksymab (n/N)</td> <td>Placebo (n/N)</td> <td>RR (95% CI)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Utrzymanie remisji</td> <td>ACCENT I</td> <td>75/225</td> <td>15/110</td> <td>2,44 (1,47; 4,05)</td> </tr> <tr> <td>Rutgeerts 1999</td> <td>18/34</td> <td>7/35</td> <td>2,65 (1,27; 5,52)</td> </tr> <tr> <td>Metaanaliza</td> <td></td> <td></td> <td>2,50 (1,64; 3,80)</td> </tr> </tbody> </table>				Punkt końcowy	Badanie	Adalimumab (n/N)	Placebo (n/N)	RR (95% CI)	Utrzymanie remisji	CHARM	127/329	20/170	3,28 (2,13; 5,06)	CLASSIC II	30/37	8/18	1,82 (1,06; 3,13)	Odpowiedź na leczenie	CHARM	146/329	28/170	2,69 (1,88; 3,86)	Ograniczenie steroidów	CHARM	34/132	4/66	4,25 (1,57; 11,47)	CLASSIC II	11/14	4/7	1,38 (0,68; 2,76)	Punkt końcowy	Badanie	Infliksymab (n/N)	Placebo (n/N)	RR (95% CI)	Utrzymanie remisji	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			2,50 (1,64; 3,80)
Punkt końcowy	Badanie	Adalimumab (n/N)	Placebo (n/N)	RR (95% CI)																																																
Utrzymanie remisji	CHARM	127/329	20/170	3,28 (2,13; 5,06)																																																
	CLASSIC II	30/37	8/18	1,82 (1,06; 3,13)																																																
Odpowiedź na leczenie	CHARM	146/329	28/170	2,69 (1,88; 3,86)																																																
Ograniczenie steroidów	CHARM	34/132	4/66	4,25 (1,57; 11,47)																																																
	CLASSIC II	11/14	4/7	1,38 (0,68; 2,76)																																																
Punkt końcowy	Badanie	Infliksymab (n/N)	Placebo (n/N)	RR (95% CI)																																																
Utrzymanie remisji	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			2,50 (1,64; 3,80)																																																

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski				
			Odpowiedź na leczenie	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			
			Ograniczenie steroidów	ACCENT I	32/225	5/110	3,13 (1,25; 7,81)
			Wyleczenie przetok	ACCENT II	33/91	19/98	1,87 (1,15; 3,04)
			Wnioski autorów przeglądu:				
			Adalimumab podawany w dawce 40 mg w tygodniu lub co dwa tygodnie skutecznie utrzymuje remisję u których remisja została indukowana adalimumabem. Infliksymab w dawce 5 lub 10 mg/kg m.c. podawany co 8 tygodni jest skuteczny w utrzymaniu remisji, a także w lezeniu podtrzymującym przetok u pacjentów, u których remisja została indukowana infliksymabem.				
Peyrin-Biroulet 2008 <u>Źródła finansowania:</u> Centocor, Abbott La-boratories, UCB Pharma Amgen, Serono International	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa antagonistów TNF- α w leczeniu choroby Crohna Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem do grudnia 2006	Populacja: dorośli chorzy z chorobą Crohna (z przetokami lub bez) Interwencje: antagoniści TNF- α , w tym: •IFX; •ADA. Punkty końcowe: • indukcja remisji w okresie do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia • utrzymanie remisji w okresie od 20. do 30. tygodnia leczenia • utrzymanie remisji w okresie od 48. do 52. tygodnia leczenia • steroidowo niezależne utrzymanie remisji w okresie od 48. do 52. tygodnia leczenia • całkowite zamknięcie przetok w badaniach oceniających utrzymanie remisji	Włączone badania:				
			21 badań RCT (w tym 14 włączonych do analizy bezpieczeństwa), w tym: 6 dla IFX: Targan 1997; Rutgeerts 1999; ACCENT I (Hanauer 2002); Present 1999; ACCENT II (Sands 2004); Lenman 2006 (bezpieczeństwo); 4 dla ADA: CLASSIC I (Hanauer 2006); GAIN (Sandborn 2007); CHARM (Colombel 2007); CLASSIC II (Sandborn 2007; bezpieczeństwo).				
			Kluczowe wyniki:				
			Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu		
			indukcja remisji w okresie do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia	RD=0,29 (95%CI:0,16; 0,41) [1 RCT]	RD=0,14 (95%CI: 0,8; 0,20); P<0,001 [2 RCT]		
			utrzymanie remisji w okresie od 20. do 30. tygodnia leczenia	RD=0,23 (95%CI: 0,14; 0,32); p<0,001 [2 RCT]	RD=0,26 (95%CI: 0,19; 0,34) [1 RCT]		
			utrzymanie remisji w okresie od 48. do 52. tygodnia leczenia	RD=0,19 (95%CI: 0,11; 0,27); p<0,001	1 RCT (nie zamieszczono wyników)		
			steroidowo niezależne utrzymanie remisji w okresie od 48. do 52. tygodnia leczenia	RD=0,1 (95%CI: 0,04; 0,16) [1 RCT]	RD=0,2 (95%CI: 0,14; 0,26) [1 RCT]		
			całkowite zamknięcie przetok w badaniach krótkoterminowych	RD=0,33 (95%CI: 0,15; 0,5) [1 RCT]	p=0,62 [2 RCT]		
			całkowite zamknięcie przetok w badaniach oceniających utrzymanie remisji	RD=0,15 (95%CI: 0,03; 0,27) [1RCT]	RD=0,2 (95%CI: 0,06; 0,35) [1 RCT]		
			Wnioski autorów przeglądu:				
			Infliksymab i adalimumab są skuteczne w leczeniu choroby Crohna w porównaniu z placebo. Skuteczność leczenia choroby Crohna z przetokami innymi lekami niż infliksymabem wymaga dalszych badań, z uwagi na niepewność wniosków na podstawie dostępnych badań. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia dokładniejszych badań bezpieczeństwa leczenia antagonistami TNF- α .				

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących baz danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- W zakresie doniesień konferencyjnych przeszukano dostępne abstrakty z konferencji [REDAKTOWANE]
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health).

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 30.10.2012 roku. Nie zidentyfikowano badań, które powinny były, ale nie zostały włączone do przeglądu przez Wnioskodawcę.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.	Pacjenci z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna o łagodnym nasileniu; dzieci.	Zgodne z wnioskiem refundacyjnym.
Interwencja	Adalimumab	-	Zgodne z wnioskiem refundacyjnym.
Komparatory	Inflixymab; placebo	-	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.
Punkty końcowe	-Skuteczność leczenia oceniana jako: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów w remisji, • odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, • odsetek pacjentów z wygojeniem przetok (częściowym lub całkowitym), • poprawa jakości życia; -Bezpieczeństwo leczenia.	-	-
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepą próbą) badania kliniczne z randomizacją.	badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane.	-
Inne kryteria	-	-	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu przeprowadzono na podstawie wyników [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie odnaleziono badań (typu *head to head*) bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem.

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono na poniższej tabeli.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

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

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

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

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja
Odsetek pacjentów w remisji	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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);
Wygojenie przetok (częściowe lub całkowite)	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 ≥ 16 pkt. poprawą wyniku IBDQ (skala IBDQ).

Tabela 16. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza			
Crohn's Disease Activity Index (CDAI)	Sposób obliczania wskaźnika aktywności choroby Crohna (CDAI)			
	Parametr	Opis	Punktacja	Mnożnik
	Luźne stolce	suma z 7 dni	1	2
	Bóle brzucha	suma z 7 dni	0 = brak 1 = łagodne 2 = umiarkowane 3 = ciężkie	5
	Samopoczucie	suma z 7 dni	0 = dobre 1 = poniżej przeciętnej 2 = słabe 3 = bardzo słabe 4 = złe	7
Powikłania pozajelitowe	liczba wymienionych powikłań	zapalenie/ból stawów, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, piodermia zgorzelinowa, afty, wrzód/przetoki/ropień w odcinku analnym, gorączka ($> 37,8^{\circ}\text{C}$)	20	

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza			
	Leki antyperystaltyczne	stosowanie w ciągu ostatnich 7 dni	0 = nie 1 = tak	30
	Guz w jamie brzusznej	–	0 = brak 2 = wątpliwy 5 = określony	10
	Hematokryt		mężczyźni: 47 kobiety: 42	6
	Masa ciała	stosunek masy należnej do masy obserwowanej	(1 – masa należna/masa obserwowana) x 100	1 (≥ - 10)
Interpretacja: < 150 pkt. – remisja; 150-220 pkt. – mała aktywność; 220-450- pkt. – aktywność umiarkowana; > 450 pkt. – duża aktywność.				
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	Kwestionariusz IBDQ jest narzędziem służącym do oceny jakości życia pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Kwestionariusz składa się z 32 pytań zgrupowanych w 4 główne domeny: objawy jelitowe, objawy pozajelitowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Oceny jakości życia dokonuje się na podstawie pomiaru natężenia symptomów w skali 1–7, gdzie 7 oznacza brak objawu lub problemu, a 1 największe jego natężenie, dlatego im większa liczba zdobytych punktów, tym lepsza jest jakość życia osoby badanej.			
The Medical Outcome Study Short Form 36 (SF-36)	<p>Formularz SF-36 jest generycznym kwestionariuszem oceny jakości życia. Pytania zawarte w formularzu pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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.</p>			

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy wg autorów analizy wnioskodawcy:

[REDACTED]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Analizę skuteczności leczenia adalimumabem przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

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

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Populacja chorych z przetokami lub bez przetok - faza indukcyjna leczenia

Do analizy skuteczności adalimumabu i infliksymabu w indukcyjnej fazie leczenia włączono cztery wieloośrodkowe badania z randomizacją i grupą kontrolną (*CLASSIC I*, *GAIN*, *Watanabe 2012*, *Present 1999*). Obejmowały one populację dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna. W trzech badaniach porównywano adalimumab z placebo (*CLASSIC I*, *GAIN*, *Watanabe 2012*) natomiast w jednym infliksymab z placebo (*Present 1999*). W ramach analizy skuteczności adalimumabu wykonano następujące porównania: adalimumab 80/40 mg vs placebo, adalimumab 160/80 mg vs placebo oraz adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

Skuteczność kliniczną adalimumabu w porównaniu z placebo, w leczeniu choroby Crohna u chorych z przetokami lub bez przetok w indukcyjnej fazie leczenia oceniono w oparciu o wyniki trzech badań klinicznych: *CLASSIC I*, *Watanabe 2012* i *GAIN*. Zastosowano następujące punkty końcowe: remisja (CDAI<150) w 4. tygodniu, odpowiedź na leczenie - redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów, odpowiedź na leczenie - redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów, średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym oraz średni końcowy wynik CDAI. Wyniki metaanalizy w/w badań wskazują na istotnie statystycznie (i.s.) częstszą remisję (CDAI<150) w 4. tygodniu przy zastosowaniu 160/80 mg adalimumabu w porównaniu z placebo (RR= 2,82 (95% CI: 1,48; 5,78)). Jednocześnie wykazano, że adalimumab w dawce 160/80 mg jest bardziej skuteczny w utrzymaniu remisji (CDAI<150) w 4. tygodniu niż adalimumab w dawce 80/40 mg (RR = 0,63 (95% CI: 0,41; 0,98)). Oceny odpowiedzi na leczenie (redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 100 punktów) dokonano w oparciu o metaanalizę badań *CLASSIC*, *GAIN* oraz *Watanabe 2012*. Wykazano, że redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów i.s. częściej występowała w grupie przyjmującej adalimumab w dawce 80/40 mg (RR= 1,68 (95% CI: 1,68; 2,31) oraz w grupie leczonych dawką 160/80 mg (RR= 1,63 (95% CI: 1,33; 1,99) w porównaniu z placebo. Również redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów i.s. częściej występowała w grupie pacjentów leczonych adalimumabem w dawce 160/80 mg (RR= 1,75 (95% CI: 1,35; 2,26) oraz 80/40 mg (RR= 1,82 (95% CI: 1,19; 2,29)).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności adalimumabu i infliksymabu vs placebo w indukcyjnej fazie leczenia

Dawka	Badanie	n/N (%)						RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		Interwencja			Komparator						RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
		N	n	%	N	n	%						
Remisja (CDAI<150) w 4. tygodniu													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	18	24,0	74	9	12,2	1,97 (0,95; 4,11)	0,069	-	1,80 (0,95; 3,39)	0,07	-
	Watanabe 2012	34	6	17,6	23	3	13,0	1,35 (0,38; 4,87)	0,644	-			
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	76	27	35,5	74	9	12,2	2,92 (1,48; 5,78)	0,002	4,28 (2,7; 9,7)	2,82 (1,48; 5,78)	<0,001	5,75 (4,2; 9,0)
	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	-			
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	75	18	24,0	76	27	35,5	0,68 (0,41; 1,12)	0,127	-	0,63 (0,41; 0,98)	0,04	-
	Watanabe 2012	34	6	17,6	33	11	33,3	0,53 (0,22; 1,27)	0,153	-			-
IFX vs PL	Targan 1997	27	13	48,1	24	1	4,2	11,56 (1,63; 81,89)	0,014	2,27 (1,6; 4,3)	-	-	-
Odpowiedź na leczenie - redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	44	58,7	74	27	36,5	1,61 (1,13; 2,29)	0,009	4,51 (2,6; 15,3)	1,68 (1,23; 2,31)	0,001	4,2 (2,2; 12,4)
	Watanabe 2012	34	20	58,8	23	7	30,4	1,93 (0,98; 3,81)	0,057	-			
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	76	45	59,2	74	27	36,5	1,62 (1,14; 2,31)	0,007	4,40 (2,6; 14,0)	1,63 (1,33; 1,99)	<0,001	4,6 (3; 8,9)
	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)			
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	75	44	58,7	76	45	59,2	0,99 (0,76; 1,29)	0,946	-	0,94 (0,76; 1,17)	0,57	-
	Watanabe 2012	34	20	58,8	33	23	69,7	0,84 (0,76; 1,21)	0,356	-			-
IFX vs PL	Targan 1997	27	22	81,5	24	4	16,7	4,89 (1,96; 12,18)	<0,001	1,54 (1,2; 2,3)	-	-	-
Odpowiedź na leczenie - redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	30	40,0	74	19	25,7	1,56 (0,97; 2,51)	0,068	-	1,82 (1,19; 2,79)	0,006	5,1 (2,4; 22,2)
	Watanabe 2012	34	17	50,0	23	4	17,4	2,88 (1,11; 7,45)	0,030	3,07 (1,8; 10,3)			

Dawka	Badanie	n/N (%)						RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		Interwencja			Komparator						RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
		N	n	%	N	n	%						
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	76	38	50,0	74	19	25,7	1,95 (1,24; 3,05)	0,004	4,11 (2,5; 10,7)	1,75 (1,35; 2,26)	<0,001	5,5 (0,4; 3,3)
	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)			
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	75	30	40,0	76	38	50,0	0,80 (0,56; 1,14)	0,220	-	0,89 (0,66; 1,20)	0,45	-
	Watanabe 2012	34	17	50,0	33	15	45,5	1,10 (0,67; 1,82)	0,710	-			

ADA 80/40 - adalimumab w dawce 80/40 mg; PL- placebo; ADA 160/80 - adalimumab w dawce 160/80 mg; IFX- infliksymab w dawce 5 mg/ kg m.c.

W badaniach CLASSIC I oraz GAIN odpowiedź na leczenie oceniana była także jako średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowy oraz średni wynik końcowy CDAI. Redukcja wskaźnika CDAI była większa wśród pacjentów leczonych adalimumabem w dawce 80/40 mg (średnia: -91) oraz 160/80 mg (średnia: -102) w porównaniu z placebo. Porównanie obu dawek wskazuje na większą średnią zmianę CDAI w grupie przyjmującej adalimumab 160/80 mg (średnia: -102). W badaniu CLASSIC I średni końcowy wynik CDAI był i.s. niższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 80/40 mg (średnia: 210), 160/80 mg (średnia: 193) w porównaniu z placebo. Ponadto, różnica w średnim końcowym wyniku CDAI jest porównywalna pomiędzy obiema dawkami adalimumabu.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności adalimumabu i infliksymabu vs placebo w indukcyjnej fazie leczenia

Dawka	Badanie	Interwencja			Komparator			MD (95% CI)	WMD (95% CI)	p	Metaanaliza	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD				WMD	p
Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym												
ADA 80/40 vs PL w 4. tygodniu obserwacji	CLASSIC I	75	-91	-	74	-56	-	-35	-	-	-	-
ADA 160/80 vs PL w 4. tygodniu obserwacji	CLASSIC I	76	-102	-	74	-56	-	-46	-	-	-	-
	GAIN	159	-87	-	166	-49	-	-38	--	-	-	-
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	75	-91	-	8	-102	-	11	-	-	-	-
IFX vs PL	Targan 1997	27	-146	-	24	-17	-	-129 (-201,32; -56,68)	-	<0,001	-	-
Średni końcowy wynik CDAI												
ADA 80/40 vs PL w 4. tygodniu obserwacji	CLASSIC I	75	210	-	74	240	-	-30,0 (-52,53; -7,47)	-	<0,01	-	-
ADA 160/80 vs PL w 4. tygodniu obserwacji	CLASSIC I	76	193	-	74	240	-	-	-47 (-74,44; -19,56)	<0,001	-38,12 (-41,27; -34,96)	<0,001
	GAIN	159	226	15,4	166	264	13,8	-	-38 (-41,18; -34,82)	<0,001		

ADA 80/40 - adalimumab w dawce 80/40 mg; PL- placebo; ADA 160/80 - adalimumab w dawce 160/80 mg; IFX- infliksymab w dawce 5 mg/ kg m.c.

Ocena jakości życia wśród pacjentów z przetokami lub bez przetok leczonych adalimumabem została przeprowadzona w oparciu o wyniki badania CLASSIC I, GAIN i Watanabe 2012. W badaniu CLASSIC I, średni końcowy wynik IBDQ w grupie przyjmującej adalimumab w dawce 80/40 mg był i.s. wyższy w porównaniu do placebo (p<0,05). Podobne wyniki otrzymano z metaanalizy badania CLASSIC I i GAIN, według której wynik końcowy IBDQ wśród chorych przyjmujących adalimumab w dawce 160-80 mg był i.s. wyższy w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo (p<0,001). W badaniu Watanabe 2012, w którym jakość życia mierzono przy pomocy kwestionariusza SF-36 MCS, wykazano, że pacjenci przyjmujący adalimumab, (niezależnie od dawki) poprawili jakość życia, w porównaniu do placebo.

Tabela 20. Ocena jakości życia - terapia adalimumabem vs placebo w indukcyjnej fazie leczenia

Dawka	Badanie	Interwencja			Komparator			MD (95% CI)	WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD			
Średni końcowy IBDQ										
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	158,1	-	74	147,6	-	10,5 (0,13; 20,87)	-	<0,05
ADA160/80 vs PL	CLASSIC I	76	158,1	-	74	147,6	-	-	10,5 (0,12; 20,87)	<0,05
	GAIN	159	150	-	166	139	-	-	11 (4,51; 17,49)	<0,001
Metaanaliza								-	10,86 (5,36; 16,36)	<0,001
Średnia zmiana w jakości życia SF-36 MCS (komponenta mentalna)										
ADA 80/40 vs PL	Watanabe 2012	21	5,5	-	22	-16	-	7,1 (3,34; 10,86)	-	<0,001
ADA160/80 vs PL		21	6,2	-	22	-1,6	-	7,8 (3,97; 11,63)	-	0,002

Populacja chorych z przetokami lub bez przetok - faza podtrzymująca leczenia

Do analizy w leczeniu podtrzymującym włączono sześć wieloośrodkowych badań z randomizacją i grupą kontrolną. Badania w fazie podtrzymującej obejmowały populację dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami lub bez przetok. W czterech spośród włączonych badań porównywano adalimumab z placebo (CHARM, CLASSIC II, EXTEND, Watanabe 2012), w dwóch kolejnych - infliksymab z placebo (ACCENT I, ACCENT II). W ramach analizy profilu bezpieczeństwa leku adalimumab wykonano porównania: Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs placebo, Adalimumab 40 mg co tydzień vs placebo oraz Adalimumab 40 mg co 2. tydzień vs Adalimumab 40 mg co tydzień.

W trzech RCT (CHARM, CLASSIC II, Watanabe 2012), oceniano skuteczności terapii adalimumabem 40 mg co 2. tydzień i co tydzień w porównaniu z placebo. Badania obejmowały następujące punkty końcowe: remisja (CDAI<150) w 24.- 26. tygodniu oraz w 52.- 56. tygodniu, redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.- 26. tygodniu i w 56. tygodniu, redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.- 26. i w 56. tygodniu, średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym - tydzień 26. i tydzień 52.- 56., średni końcowy wynik CDAI w 26. tygodniu i w 52.- 56. oraz odsetek pacjentów hospitalizowanych. Wyniki metaanalizy

omawianych badań wykazały, że w porównaniu do placebo i.s. skuteczniejszy w utrzymaniu remisji (CDAI<150) w 24.- 26. tygodniu jest adalimumab podawany co 2. tydzień (RR= 2,16 (95% CI: 1,59; 2,92) oraz co tydzień (RR= 2,55 (95% CI: 1,87; 3,47). Również i.s. skuteczność w utrzymaniu remisji (CDAI<150) w 52.- 56. tygodniu, odnotowano przy zastosowaniu adalimumabu co 2. tydzień (RR= 2,91 (95% CI: 2,09; 4,06) oraz co tydzień (RR= 2,60 (95% CI: 1,38; 4,90). Metaanaliza badań włączonych do oceny skuteczności adalimumabu w fazie podtrzymującej remisję wykazała także, że redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu była i.s. większa w grupie stosującej adalimumab co 2. tydzień (RR= 2,18 (95% CI: 1,13; 4,20). Ponadto wykazano, że zmniejszenie CDAI o co najmniej 100 w 24.- 26 i 56. tygodniu obserwacji, i.s. częściej występowało w populacji chorych leczonych adalimumabem co 2. tydzień i co tydzień w porównaniu z placebo.

Tabela 21. Ocena skuteczności adalimumabu i infliksymabu vs placebo w podtrzymującej fazie leczenia

Częstość podawania	Badanie	n/N (%)						RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		Interwencja			Komparator						RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
		N	n	%	N	n	%						
Remisja (CDAI<150) w 24. – 26. tygodniu													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	172	69	40,1	170	29	17,1	2,35 (1,61; 3,43)	<0,001	4,34 (3,1; 7,2)	2,16 (1,59; 2,92)	<0,001	4,3 (2,6; 8,5)
	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	-			
ADA co tydz. vs PL	CLASSIC II	157	74	47,1	170	29	17,1	2,76 (1,91; 4,00)	<0,001	3,33 (2,5; 4,9)	2,55 (1,87; 3,47)	<0,001	4,3 (2,6; 8,5)
	GAIN	18	17	94,4	18	9	50,0	1,89 (1,17; 3,04)	<0,05	2,25 (1,4; 5,3)			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	172	69	40,1	157	74	47,1	0,85 (0,67; 1,09)	0,200	-	0,86 (0,70; 1,05)	0,14	-
	CLASSIC II	19	16	84,2	18	17	94,4	0,89 (0,71; 1,12)	0,317	-			
IFX vs PL	Targan 1997	113	44	38,9	110	23	20,9	1,86 (1,21; 2,86)	0,0047	5,55 (3,4; 16,0)	-	-	-
Remisja (CDAI<150) w 52. – 56. tygodniu													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	172	62	36,0	170	20	11,8	3,06 (1,94; 4,84)	<0,001	4,12 (3,0; 6,4)	2,91 (2,09; 4,06)	<0,001	4 (2,5; 7)
	CLASSIC II	19	15	78,9	18	8	44,4	1,78 (1,01; 3,13)	0,047	2,90 (1,6; 19,5)			
	EXTAND	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	,91	4,19 (1,00; 17,50)	0,0495	3,45 (1,9; 20,0)			
ADA co tydz. vs PL	CHARM	157	64	47,1	170	20	11,8	3,46 (2,20; 5,45)	<0,001	3,45 (2,6; 5,0)	2,60 (1,38; 4,90)	0,003	4,2 (1,7; 17,7)
	CLASSIC II	18	15	94,4	18	8	44,4	1,88 (1,07; 3,27)	0,027	2,57 (1,5; 9,8)			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	172	62	36,0	157	64	47,1	0,88 (0,67; 1,16)	0,379	-	0,90 (0,71; 1,13)	0,35	-
	CLASSIC II	19	15	78,9	18	15	94,4	0,95 (0,69; 1,29)	0,733	-			
IFX vs PL	Targan 1997	113	32	28,3	110	15	13,6	2,08 (1,19; 3,61)	0,0098	6,81 (4,0; 23,9)	-	-	-

Częstość podawania	Badanie	n/N (%)						RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		Interwencja			Komparator						RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
		N	n	%	N	n	%						
Odpowiedź na leczenie - redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 24.- 26. tygodniu													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	172	93	54,1	170	48	28,2	1,91 (1,45; 2,52)	<0,001	3,87 (2,8; 6,3)	1,68 (0,93; 3,06)	0,09	-
	CLASSIC II	19	18	94,7	18	15	83,3	1,14 (0,90; 1,43)	0,279	-			
	Watanabe 2012	21	11	54,4	22	4	18,2	2,88 (1,09; 7,64)	0,034	2,92 (1,6; 13,4)			
ADA co tydz. vs PL	CHARM	157	88	56,1	170	48	28,2	1,99 (1,51; 2,62)	<0,001	3,60 (2,6; 5,7)	1,50 (0,75; 3,00)	0,26	-
	CLASSIC II	18	17	94,4	18	15	83,3	1,13 (0,90; 1,43)	0,297	-			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	172	93	54,1	157	88	56,1	0,96 (0,79; 1,17)	0,718	-	0,97 (0,82; 1,15)	0,73	-
	CLASSIC II	19	18	94,7	18	17	94,4	1,00 (0,86; 1,17)	0,969	-			
IFX vs PL	Targan 1997	113	58	51,3	110	30	27,3	1,88 (1,32; 2,68)	<0,001	4,16 (2,7; 8,6)	-	-	-
Odpowiedź na leczenie - redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów w 56. tygodniu													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	172	74	43,0	170	30	17,6	2,44 (1,69; 3,52)	<0,001	3,94 (2,9; 6,2)	2,18 (1,13; 4,20)	0,02	4,3 (1,6; 39,2)
	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)			
ADA co tydz. vs PL	CHARM	157	77	49,0	170	30	17,6	2,78 (1,94; 3,99)	<0,001	-	1,84 (0,72; 4,73)	0,20	3,18 (2,4; 4,6)
	CLASSIC II	18	16	88,6	18	13	72,2	1,23 (0,89; 1,71)	0,217	-			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	172	74	43,0	157	77	49,0	0,88 (0,69; 1,11)	0,274	-	0,88 (0,72; 1,07)	0,21	-
	CLASSIC II	19	15	78,9	18	16	88,9	0,89 (0,67; 1,18)	0,413	-			
IFX vs PL	Targan 1997	113	43	38,1	110	17	15,5	2,46 (1,50; 4,04)	<0,001	4,43 (3,0; 8,8)	-	-	-
Odpowiedź na leczenie- redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów w 24.- 26. tygodniu													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	172	89	51,7	170	45	26,5	1,95 (1,46; 2,61)	<0,001	3,96 (2,8; 6,5)	1,92 (1,51; 2,45)	<0,001	3,9 (2,5; 7)

Częstość podawania	Badanie	n/N (%)						RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		Interwencja			Komparator						RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
		N	n	%	N	n	%						
	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)			
ADA co tydz. vs PL	CHARM	157	82	52,2	170	45	26,5	1,97 (1,47; 2,64)	<0,001	3,88 (2,8; 6,4)	1,89 (1,47; 2,42)	<0,001	3,8 (2,4; 7,1)
	CLASSIC II	18	17	94,4	18	11	61,1	1,55 (1,05; 2,27)	0,027	3,00 (1,7; 11,8)			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	172	89	51,7	157	82	52,2	0,99 (0,80; 1,22)	0,930	-	0,97 (0,82; 1,16)	0,77	-
	CLASSIC II	19	16	84,2	18	17	94,4	0,89 (0,71; 1,12)	0,317	-			
Odpowiedź na leczenie - redukcja CDAI o co najmniej 100 w 56. tygodniu													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	172	71	41,3	170	28	16,5	2,51 (1,71; 3,67)	<0,001	4,03 (2,9; 6,4)	2,36 (1,78; 3,13)	<0,001	4,1 (2,6; 7,2)
	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)			
ADA co tydz. vs PL	CHARM	157	75	47,8	170	28	16,5	2,90 (1,99; 4,22)	<0,001	3,19 (2,4; 4,6)	2,18 (1,16; 4,08)	0,02	4,2 (1,6; 30,9)
	CLASSIC II	18	16	88,9	18	10	55,6	1,60 (1,03; 2,50)	0,0381	3,00 (1,7; 16,2)			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	172	71	41,3	157	75	47,8	0,86 (0,68; 1,10)	0,237	-	0,87 (0,71; 1,07)	0,18	-
	CLASSIC II	19	15	78,9	18	16	88,9	0,89 (0,67; 1,18)	0,413	-			

W badaniu *CHARM* wykazano, że redukcja CDAI w 26. tygodniu w porównaniu ze stanem początkowym była większa w grupie leczonej adalimumabem w dawce 40 mg co 2. tydzień (średnia redukcja: - 185,2) oraz tą samą dawkę co tydzień (średnia redukcja: -203,6). Metaanaliza badania *CLASSIC II* i *Watanabe 2012* wykazała, że zmniejszenie CDAI w porównaniu ze stanem początkowym w tyg. 52.- 56. była i.s. większe podczas terapii adalimumabem co 2. tydzień (WMD= -42,99 (95% CI: 66,47; 19,50)) w porównaniu z placebo. Ponadto badanie *CLASSIC II* dowiodło, że adalimumab podawany co tydzień i.s. zmniejsza CDAI w tyg. 52.- 56, w porównaniu do placebo (MD=78,1 (95% CI: -129,09; -27,11)). Odnotowano także, że w porównaniu do placebo średni końcowy wynik CDAI w 26. oraz w 52.- 54. tygodniu był niższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab niezależnie od częstości podania. Jednocześnie należy zauważyć, że wynik końcowy CDAI był niższy w grupie przyjmującej adalimumab co tydzień (średnia: 106,4) w porównaniu do grupy otrzymującej adalimumab co 2. tydzień (średnia: 131,8). Odsetek pacjentów hospitalizowanych był i.s. niższy w grupie chorych leczonych adalimumabem, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, zarówno w kategorii hospitalizacji ogółem (RR= 0,63 (95% CI: 0,42; 0,92), jak i hospitalizacji związanych z chorobą Crohna (RR= 0,43 (95% CI: 0,43; 0,76) – tabela poniżej.

Tabela 22. Ocena skuteczności adalimumabu i infliksymabu vs placebo w podtrzymującej fazie leczenia

Częstość podawania	Badanie	Interwencja			Komparator			MD (95% CI)	WMD (95% CI)	p	Metaanaliza	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD				WMD	p
Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym - tydzień 26.												
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	172	-185,2	-	170	-157,1	-	-28,1	-	-	-	-
ADA co tydz. vs PL		157	-203,6	-	170	-157,1	-	-46,5	-	-	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		172	-185,2	-	157	-203,6	-	18,4	-	-	-	-
Średni końcowy wynik CDAI w 26. tygodniu												
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	172	131,8	-	170	160,9	-	-29,09	-	-	-	-
ADA co tydz. vs PL		157	106,4	-	170	160,9	-	-54,5	-	-	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		172	131,8	-	157	106,4	-	25,4	-	-	-	-
Średnia zmiana CDAI w porównaniu ze stanem początkowym - tydzień 52.-56.												
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	172	-217,9	-	170	-186,2	-	-	-	-	-	-
	CLASSIC II	19	-158	-	18	-119,6	-	-	-38,4 (-63,52; -13,28)	0,005	-42,99 (-66,47; 19,50)	0,003
	Watanabe2012	21	-83,7	110,26	22	-9,1	110,41	-	-74,6 (-140,58; -8,62)	0,012		
ADA co tydz. vs PL	CHARM	157	-223,6	-	170	-186,2	-	-	-	-	-	-
	CLASSIC II	18	-197,7	-	18	-119,6	-	78,1 (-129,09; -27,11)	-	0,005	-	-
Średni końcowy wynik CDAI w 52. - 56. tygodniu												
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	172	99,1	-	170	131,8	-	-32,7	-	-	-	-
ADA co tydz. vs PL		157	86,4	-	170	131,8	-	-45,5	-	-	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		172	99,1	-	157	86,4	-	12,7	-	-	-	-
Częstość podawania	Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)	WMD (95% CI)	p	Metaanaliza	
		N	Średnia	%	N	Średnia	%				WMD	p
Odsetek pacjentów hospitalizowanych - hospitalizacje ogółem												
ADA co 2.tydz i co tydz vs PL	CHARM	329	46	14,0	170	38	22,4	0,63 (0,42; 0,92)	-	0,018	-	-
IFX vs placebo	ACCENT II	96	11	11,5	99	31	31,3	0,37 (0,20; 0,69)	-	0,002	-	-
Odsetek pacjentów hospitalizowanych - hospitalizacje związane z chorobą Crohna												
ADA co 2.tydz i co tydz vs PL	CHARM	329	19	5,8	170	23	13,5	0,43 (0,24; 0,76)	-	0,004	-	-

		Interwencja			Komparator				
Częstość podawania	Badanie	Interwencja			Komparator			MD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym tydzień 52.- 56.									
ADA co 2. tydz. vs PL	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
ADA co tydz vs PL	CLASSIC II	18	-5,9	-	18	-25,1	-	19,2	-
	CHARM	157	66,2	-	170	50	-	16,2	-
ADA co 2. tydz vs ADA co tydz	CLASSIC II	19	-2,6	-	18	-5,9	-	3,3	-
	CHARM	172	62,8	-	157	66,2	-	-3,4	-
Średni końcowy wynik IBDQ w 52.- 56. tygodniu									
ADA co 2. tydz. vs PL	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	-
ADA co tydz vs PL	CLASSIC II	18	185,6	-	18	162,4	-	23,2	-
	CHARM	157	186	-	170	173,3	-	12,7	-
ADA co 2. tydz vs ADA co tydz	CLASSIC II	19	178	-	18	185,6	-	-7,2	-
	CHARM	172	189,5	-	157	186	-	3,5	-
Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym tydzień 24. - 26.									
ADA co 2. tydz. vs PL	CLASSIC II	19	-2,6	-	18	-25,1	-	22,5	-
	CHARM	172	58,2	-	170	45,3	-	12,9	-
ADA co tydz vs PL	CLASSIC II	18	-5,9	-	18	-25,1	-	19,2	-
	CHARM	157	59,3	-	170	45,3	-	14	-
ADA co 2. tydz vs ADA co tydz	CLASSIC II	19	-2,6	-	18	-5,9	-	3,3	-
	CHARM	172	58,2	-	157	59,3	-	-1,1	-

Ocenę jakości życia w fazie podtrzymującej remisję wśród pacjentów przyjmujących adalimumab wykonano w oparciu o wyniki badania CLASSIC II, CHARM i Watanabe 2012. W badaniu Watanabe 2012 wykazano, że średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 52.- 56. tygodniu obserwacji, była i.s. wyższa w grupie pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień w porównaniu z placebo (p=0,012). Ponadto, badanie CLASSIC II dowiodło, że wśród chorych przyjmujących adalimumab 40 mg co 2. tydzień lub co tydzień, średni końcowy wynik IBDQ w 24.- 26. tygodniu, był i.s. wyższy niż w grupie placebo (niezależnie do częstotliwości podania p= 0,005).

Tabela 24. Ocena jakości życia- terapia adalimumabem vs placebo w podtrzymującej fazie leczenia

Częstość podawania	Badanie	Interwencja			Komparator			MD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym tydzień 52.- 56.									
ADA co 2. tydz. vs PL	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
ADA co tydz vs PL	CLASSIC II	18	-5,9	-	18	-25,1	-	19,2	-
	CHARM	157	66,2	-	170	50	-	16,2	-
ADA co 2. tydz vs ADA co tydz	CLASSIC II	19	-2,6	-	18	-5,9	-	3,3	-
	CHARM	172	62,8	-	157	66,2	-	-3,4	-
Średni końcowy wynik IBDQ w 52.- 56. tygodniu									
ADA co 2. tydz. vs PL	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	-
ADA co tydz vs PL	CLASSIC II	18	185,6	-	18	162,4	-	23,2	-
	CHARM	157	186	-	170	173,3	-	12,7	-
ADA co 2. tydz vs ADA co tydz	CLASSIC II	19	178	-	18	185,6	-	-7,2	-
	CHARM	172	189,5	-	157	186	-	3,5	-
Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym tydzień 24. - 26.									
ADA co 2. tydz. vs PL	CLASSIC II	19	-2,6	-	18	-25,1	-	22,5	-
	CHARM	172	58,2	-	170	45,3	-	12,9	-
ADA co tydz vs PL	CLASSIC II	18	-5,9	-	18	-25,1	-	19,2	-
	CHARM	157	59,3	-	170	45,3	-	14	-
ADA co 2. tydz vs ADA co tydz	CLASSIC II	19	-2,6	-	18	-5,9	-	3,3	-
	CHARM	172	58,2	-	157	59,3	-	-1,1	-

Częstość podawania	Badanie	Interwencja			Komparator			MD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Średni końcowy wynik IBDQ w 24.- 26. tygodniu									
ADA co 2. tydz. vs PL	CLASSIC II	19	176,3	-	18	167,6	-	8,7 (3,01; 14,39)	0,005
	CHARM	170	184,9	-	170	168,6	-	16,3	-
	Watanabe 2012	21	178	-	22	167	-	11	-
ADA co tydz vs PL	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	-

Populacja chorych z przetokami - faza indukcyjna leczenia

Analiza skuteczności leczenia indukcyjnego adalimumabem u chorych z przetokami, w porównaniu z placebo została przeprowadzona w oparciu o dwa badania kliniczne: CLASSIC I i GAIN. Oceniano w nich częstość występowania całkowitych i częściowych wygojeń przetok w 4. tygodniu badania. Wyniki badań wskazują na mniejszy odsetek całkowitych i częściowych wygojeń przetok wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w porównaniu do placebo. Badanie Present 1999 wykazało natomiast, że terapia infliksimabem i.s. zwiększa odsetek całkowitych RR= 4,25 (95% CI: 1,61; 11,20) i częściowych RR= 2,63 (95% CI: 1,38; 5,00) wygojeń przetok w 4. tygodniu badania.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności adalimumabu i infliksymabu vs placebo w indukcyjnej fazie leczenia- populacja z przetokami

Dawka	Badanie	n/N (%)						RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		Interwencja			Komparator						RR (95% CI)	p
		N	n	%	N	n	%					
Całkowite wygojenie przetok w 4. tygodniu badania												
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	10	0	0,0	6	1	16,7	0,21 (0,01; 4,51)	0,320	-	-	-
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	12	0	0,0	6	1	16,7	0,18 (0,01; 3,85)	0,272	-	0,39 (0,07; 2,31)	0,30
	GAIN	20	1	5,0	25	2	8,0	0,63 (0,06; 6,41)	0,692	-		
ADA 80/40 vs ADA160/80	CLASSIC I	10	0	0,0	12	0	0,0	-	-	-	-	-
IFX vs PL	Present 1999	31	17	54,8	31	4	12,9	4,25 (1,61;11,20)	0,0034	2,38 (1,6; 4,8)	-	-
Częściowe wygojenie przetok w 4. tygodniu badania												
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	10	2	20,0	6	2	33,3	0,60 (0,11; 3,21)	0,551	-	-	-
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	12	1	8,3	6	2	33,3	0,25 (0,03; 2,24)	0,215	-	0,56(0,19; 1,67)	0,30
	GAIN	20	3	15,0	25	5	20,0	0,25 (0,03; 2,24)	0,666	-		
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	10	2	20	12	1	8,3	2,40 (0,25; 22,75)	0,446	-	-	-
IFX vs PL	Present 1999	31	21	67,7	31	8	25,8	2,63 (1,38; 5,00)	0,0033	2,38 (1,6; 5,2)	-	-

ADA 80/40 - adalimumab w dawce 80/40 mg; PL- placebo; ADA 160/80 - adalimumab w dawce 160/80 mg; IFX- infliksymab w dawce 5 mg/ kg m.c.

Populacja chorych z przetokami - faza podtrzymująca leczenia

Do oceny skuteczności adalimumabu w porównaniu z placebo wśród chorych z przetokami w podtrzymującej fazie leczenia wykorzystano badanie kliniczne *CHARM*. Wyniki wskazują na i.s. większy odsetek całkowitych wygojeń w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z placebo w 26. tygodniu badania (RR=2,61 (95% CI: 1,06; 6,44) oraz w 54.-56. tygodniu badania (RR=2,87 (95% CI: 1,19; 6,95). Ponadto, średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji była niższa wśród chorych leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności adalimumabu i infliksymabu vs placebo w podtrzymującej fazie leczenia- populacja z przetokami

Częstość podawania	Badanie	n/N (%)						RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
		Interwencja			Komparator					
		N	n	%	N	n	%			
Całkowite wygojenie przetok w 26. tygodniu badania										
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	30	10	33,3	47	6	12,8	2,61 (1,06; 6,44)	0,037	4,86 (2,5; 84,2)
ADA co tydz. vs PL		40	11	27,5	47	6	12,8	2,15 (0,87; 5,30)	0,095	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		30	10	33,3	40	11	27,5	1,21 (0,59; 2,47)	0,597	-
Całkowite wygojenie przetok w 54.- 56. tygodniu badania										
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	30	11	36,7	47	6	12,8	2,87 (1,19; 6,95)	0,019	4,18 (2,3; 23,8)
ADA co tydz. vs PL		40	12	30	47	6	12,8	2,35 (0,97; 5,69)	0,058	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		30	11	36,7	4	12	30,0	1,22 (0,63; 2,38)	0,556	-
IFX vs PL	ACCENT II	96	36	37,5	99	22	22,2	1,69 (1,08; 2,65)	0,023	6,55 (3,6; 38,5)
Średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji										
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	30	0,85	-	47	1,34	-	-0,49	-	-
ADA co tydz. vs PL		40	0,91	-	47	1,34	-	-0,43	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		30	0,85	-	40	0,91	-	-0,06	-	-

Ocena jakości życia u chorych z przetokami w fazie podtrzymującej remisję została wykonana na podstawie badania *CHARM*, w którym brano pod uwagę m. in. średnią zmianę wyniku IBDQ oraz odsetek pacjentów z ≥ 16 pkt. poprawą wyniku IBDQ. Wśród pacjentów przyjmujących 40 mg adalimumabu, niezależnie od częstości podawania (co 2. tydz. lub co tydz.), odnotowano i.s. większą poprawę wyniku IBDQ a także większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 16 -pkt. poprawę wyniku IBDQ w porównaniu z placebo – tabela poniżej.

Tabela 29. Ocena jakości życia - terapia adalimumabem vs placebo w podtrzymującej fazie leczenia

Częstość podawania	Badanie	Interwencja			Komparator			MD (95% CI)	P	NNT
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD			
Zmiana całkowitego wyniku IBDQ										
ADA co 2. tydz. vs PL	CHARM	21	43,5	-	26	21,6	-	21,9 (0,69; 43,11)	<0,05	-
ADA co tydz vs PL		28	46,8	-	26	21,6	-	25,2 (0,69; 49,70)	<0,05	-
Odsetek pacjentów z ≥ 16-pkt. poprawą wyniku IBDQ										
ADA co 2. tydz. vs PL	CHARM	21	16	76,2	26	12	46,2	1,65 (1,02; 2,67)	0,040	3,33 (1,8; 27,8)
ADA co tydz vs PL		28	24	85,7	26	12	46,2	1,86 (1,19; 2,89)	0,006	2,53 (1,6; 6,1)
ADA co 2. tydz vs ADA co tydz		21	16	76,2	28	24	85,7	0,89 (0,67; 1,18)	0,4145	-

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z analizy klinicznej wnioskodawcy:

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

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

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono (**bold**)

Populacja chorych z przetokami lub bez przetok- faza indukcyjna leczenia

Do analizy w indukcyjnej fazie leczenia włączono cztery wieloośrodkowe badania z randomizacją i grupą kontrolną (*CLASSIC I*, *GAIN*, *Watanabe 2012*, *Present 1999*). Obejmowały one populację dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna. W trzech badaniach porównywano adalimumab z placebo (*CLASSIC I*, *GAIN*, *Watanabe 2012*) natomiast w jednym infliksymab z placebo (*Present 1999*). W ramach analizy profilu bezpieczeństwa leku adalimumab wykonano następujące porównania: adalimumab 80/40 mg vs placebo, adalimumab 160/80 mg vs placebo oraz adalimumab 80/40 mg vs adalimumab 160/80 mg.

W ocenie bezpieczeństwa leczenia w populacji z przetokami lub bez przetok, w fazie indukcyjnej, analizowano następujące działania niepożądane: działania niepożądane ogółem, działania niepożądane prowadzące do przerwania badania, poważne działania niepożądane, infekcyjne działania niepożądane, poważne infekcyjne działania niepożądane, działania niepożądane w miejscu iniekcji, ból brzucha, wzdęcia, nudności, zaostrzenie choroby Crohna, ból głowy, bóle stawów, zapalenie gardła, zapalenie nosogardła, zmęczenie. W RCT *GAIN* działania niepożądane ogółem RR= 0,79 (0,67; 0,92) oraz zaostrzenie choroby Crohna RR = 0,14 (0,03; 0,60) i.s. częściej występowały w grupie placebo w porównaniu z adalimumabem w dawce 160/80 mg. Natomiast zgodnie z wynikami RCT *CLASSIC I*, działania niepożądane w miejscu iniekcji RR = 2,35 (1,30; 4,25) i.s. częściej występowały w grupie otrzymującej adalimumab w dawce 160/80 mg w porównaniu z placebo.

Tabela 30. Faza indukcyjna leczenia - badania z krótkim czasem obserwacji (4 tygodnie)

Dawka	Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)	P	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		N	n	%	N	n	%				RR (95% CI)	P	NNT (95% CI)
Działania niepożądane ogółem													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	51	68,0	74	55	74,3	0,91 (0,75; 1,12)	0,395	-	0,96 (0,79; 1,16)	0,67	-
	Watanabe 2012	34	20	58,8	23	12	52,2	1,13 (0,70; 1,83)	0,6256	-			
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	76	57	75,0	74	55	74,3	1,01 (0,84; 1,22)	0,924	-	0,90 (0,74; 1,09)	0,28	-
	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	-			
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	75	51	68,0	76	57	75,0	0,91 (0,74; 1,11)	0,343	-	0,96 (0,80; 1,16)	0,68	-
	Watanabe 2012	34	20	58,8	33	17	51,5	1,14 (0,74; 1,76)	0,549	-			
IFX vs PL	Present 1999	31	20	64,5	31	20	64,5	1,00 (0,69; 1,45)	1,00	-	-	-	-
Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	1	1,3	74	2	2,7	0,49 (0,05; 5,32)	0,560	-	0,81 (0,16; 4,10)	0,80	-
	Watanabe 2012	34	2	5,9	23	1	4,3	1,35 (0,13; 14,07)	0,800	-			
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	76	0	0,0	74	2	2,7	0,19 (0,01; 3,99)	0,288	-	0,44 (0,12; 1,57)	0,21	-
	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	-			
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	75	1	1,3	76	0	0,0	3,04 (0,13; 73,45)	0,494	-	2,30 (0,35; 15,15)	0,39	-
	Watanabe 2012	34	2	5,9	33	1	3,0	1,94 (0,18; 20,40)	0,581	-			
Poważne działania niepożądane													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	1	1,3	74	3	4,1	0,33 (0,04; 3,09)	0,331	-	0,63 (0,17; 2,35)	0,49	-
	Watanabe 2012	34	3	8,8	23	2	8,7	1,01 (0,18; 5,61)	0,987	-			

Dawka	Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)	P	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		N	n	%	N	n	%				RR (95% CI)	P	NNT (95% CI)
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	76	3	3,9	74	3	4,1	0,97 (0,20; 4,67)	0,973	-	0,44 (0,17; 1,15)	0,09	-
	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	-			
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	75	1	1,3	76	3	3,9	0,34 (0,04; 3,17)	0,3424	-	0,99 (0,25; 3,91)	0,99	-
	Watanabe 2012	34	3	8,8	33	1	3,0	2,91 (0,32; 26,59)	0,3436	-			
IFX vs PL	Present 1999	31	1	3,2	31	0	0,0	3,00 (0,13; 70,92)	0,496	-	-	-	-
Infekcyjne działania niepożądane													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	13	17,3	74	12	16,2	1,07 (0,52; 2,19)	0,855	-	1,17 (0,61; 2,24)	0,63	-
	Watanabe 2012	34	5	14,7	23	2	8,7	1,69 (0,36; 7,98)	0,507	-			
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	76	13	21,1	74	12	16,2	1,30 (0,66; 2,55)	0,45	-	0,87 (0,61; 1,24)	0,43	-
	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	-			
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	75	13	17,3	76	16	21,1	0,82 (0,43; 1,59)	0,563	-	0,90 (0,51; 1,61)	0,73	-
	Watanabe 2012	34	5	14,7	33	4	12,1	1,21 (0,36; 4,13)	0,757	-			
Poważne infekcyjne działania niepożądane													
ADA 80/40 vs PL	Watanabe 2012	31	1	2,9	23	0	0,0	2,06 (0,09; 48,40)	0,654	-	-	-	-
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	76	2	2,6	74	0	0,0	4,87 (0,24; 99,77)	0,304	-	0,74 (0,02; 28,98)	0,87	-
	GAIN	159	0	0,0	166	4	2,4	0,12 (0,01; 2,14)	0,147	-			
Działania niepożądane w miejscu iniekcji													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	18	24,0	74	12	16,2	1,48 (0,77; 2,85)	0,242	-	-	-	-
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	76	29	38,2	74	12	16,2	2,35 (1,30; 4,25)	0,005	4,56 (2,8; 12,2)	1,58 (0,71; 3,51)	0,26	-
	GAIN	159	17	10,7	166	17	10,2	1,04 (0,55; 1,97)	0,894	-			

Dawka	Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		N	n	%	N	n	%				RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	75	18	24,0	76	29	38,2	0,63 (0,38; 1,03)	0,066	-	-	-	-
Ból brzucha													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	0	0,0	74	1	1,4	0,33 (0,01; 7,95)	0,494	-	-	-	-
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	76	4	5,3	74	1	1,4	3,89 (0,45; 34,04)	0,219	-	1,03 (0,49; 2,18)	0,94	-
	GAIN	159	9	5,7	166	12	7,2	0,78 (0,34; 1,81)	0,567	-			
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	75	0	0,0	76	4	5,3	0,11 (0,01; 2,06)	0,145	-	-	-	-
Wzdęcia													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	2	2,7	74	3	4,1	0,66 (0,11; 3,82)	0,641	-	-	-	-
ADA 160/80 vs PL		76	4	5,3	74	3	4,1	1,30 (0,30; 5,60)	0,726	-	-	-	-
ADA 80/40 vs ADA 160/80		75	2	2,7	76	4	5,3	0,51 (0,10; 2,68)	0,424	-	-	-	-
Nudności													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	4	5,3	74	1	1,4	3,95 (0,45; 34,49)	0,215	-	-	-	-
ADA 160/80 vs PL		76	6	7,9	74	1	1,4	5,84 (0,72; 47,36)	0,098	-	-	-	-
ADA 80/40 vs ADA 160/80		75	4	5,3	76	6	7,9	0,68 (0,20; 2,30)	0,530	-	-	-	-
Zaostrzenie choroby Crohna													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	3	4,0	74	4	5,4	0,74 (0,17; 3,19)	0,686	-	-	-	-
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	76	3	3,93	74	1	5,4	0,73 (0,17; 3,15)	0,674	-	0,32 (0,06; 1,68)	0,18	-
	GAIN	159	2	1,3	166	15	9,0	0,14 (0,03; 0,60)	0,008	12,86 (0,8; 32,4)			
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	75	3	4,0	76	3	3,9	1,01 (0,21; 4,86)	0,987	-	-	-	-

Dawka	Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		N	n	%	N	n	%				RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Ból głowy													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	4	5,3	74	4	5,4	0,99 (0,26; 3,80)	0,984	-	-	-	-
ADA 160/80 vs PL	CLASSIC I	76	7	9,2	74	4	5,4	1,70 (0,52; 5,58)	0,378	-	0,95 (0,48; 1,89)	0,89	-
	GAIN	159	8	5,0	166	12	7,2	0,70 (0,29; 1,66)	0,413	-			
ADA 80/40 vs ADA 160/80	CLASSIC I	75	4	5,3	76	7	9,2	0,58 (0,18; 1,90)	0,367	-	-	-	-
IFX vs PL	Present 1999	31	5	16,1	31	7	22,6	0,71 (0,25; 2,01)	0,524	-	-	-	-
Bóle stawów													
ADA 160/80 vs PL	GAIN	159	9	5,7	166	3	1,8	3,13 (0,86; 11,36)	0,082	-	-	-	-
Zapalenie gardła													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	1	1,3	74	2	2,7	0,49 (0,05; 5,32)	0,560	-	-	-	-
ADA 160/80 vs PL		76	5	6,6	74	2	2,7	2,43 (0,49; 12,16)	0,278	-	-	-	-
ADA 80/40 vs ADA 160/80		75	1	1,3	76	5	6,6	0,20 (0,02; 1,69)	0,141	-	-	-	-
Zapalenie nosogardła													
ADA 80/40 vs PL	CLASSIC I	75	4	5,3	74	1	1,4	3,95 (0,45; 34,49)	0,214	-	-	-	-
ADA 160/80 vs PL		76	4	5,3	74	1	1,4	3,89 (0,45; 34,04)	0,219	-	-	-	-
ADA 80/40 vs ADA 160/80		75	4	5,3	76	4	5,3	1,01 (0,26; 3,90)	0,985	-	-	-	-
Zmęczenie													
ADA 160/80 vs PL	GAIN	159	7	4,4	166	9	5,4	0,81 (0,31; 2,13)	0,672	-	-	-	-
IFX vs PL	Present 1999	31	2	6,5	31	2	6,5	1,00 (0,15; 6,66)	1,00	-	-	-	-

ADA 80/40 - adalimumab w dawce 80/40 mg; PL- placebo; ADA 160/80 - adalimumab w dawce 160/80 mg; IFX- infliksymab w dawce 5 mg/ kg m.c.



Populacja chorych z przetokami lub bez przetok - podtrzymanie remisji

W ocenie bezpieczeństwa leczenia w populacji z przetokami lub bez przetok, w fazie podtrzymującej remisję, analizowano następujące działania niepożądane: działania niepożądane ogółem, działania niepożądane prowadzące do przerwania badania, poważne działania niepożądane, infekcyjne działania niepożądane, poważne infekcyjne działania niepożądane, działania niepożądane w miejscu iniekcji/infuzji, ból brzucha, biegunka, nudności, zaostrzenie choroby Crohna, ból głowy, zmęczenie, bóle stawów, ból gardła, zapalenie nosogardła, zapalenie zatok, gorączka, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje dróg moczowych, grypa.

Wyniki metaanalizy czterech RCT (*CHARM*, *CLASSIC II*, *EXTEND*, *Watanabe 2012*), pokazują, że działania niepożądane prowadzące do przerwania badania RR= 0,56 (95% CI: 0,36; 0,89), oraz poważne działania niepożądane RR= 0,59 (95% CI: 0,39; 0,89) występują i.s. rzadziej w grupie przyjmującej adalimumab w porównaniu z placebo. Ponadto, metaanaliza wyników badania *CHARM* i *CLASSIC II* wykazała, że zastosowanie adalimumabu wiąże się z mniejszym odsetkiem zaostrzeń choroby Crohna w porównaniu z placebo RR= 0,62 (95% CI: 0,46; 0,83).

Zgodnie z metaanalizą RCT *CHARM*, *CLASSIC II* oraz *Watanabe 2012* działania niepożądane w miejscu iniekcji/infuzji występowały i.s. częściej u pacjentów leczonych adalimumabem w dawce 40 mg co dwa tygodnie w porównaniu z placebo RR= 4,03 (95% CI: 2,22; 7,34).

Ponadto, wyniki badania *CHARM* wykazały, że terapia adalimumabem wiąże się z i.s. częstszym występowaniem infekcyjnych działań niepożądanych RR= 1,25 (95% CI: 1,02; 1,54), bólu głowy RR= 2,03 (95% CI: 1,12; 3,68), zmęczenia RR= 3,39 (95% CI: 1,38; 8,29), zapalenia nosogardła RR= 4,67 (95% CI: 1,53; 14,26) oraz infekcji dróg moczowych RR= 11,04 (95% CI: 1,44; 84,92).

Tabela 32. Podtrzymanie remisji - badania z długim czasem obserwacji (52-56 tygodni)

Częstość podawania	Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		N	n	%	N	n	%				RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Działania niepożądane ogółem													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	231	88,8	261	221	84,7	1,05 (0,98; 1,12)	0,161	-	1,02 (0,91; 1,14)	0,73	--
	CLASSIC II	19	15	78,9	18	18	100	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	-			
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	220	85,6	261	221	84,7	1,01 (0,94; 1,09)	0,766	-	0,92 (0,72; 1,17)	0,49	-
	CLASSIC II	18	14	77,8	18	18	100	0,78 (0,60; 1,02)	0,068	-			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	231	88,8	257	220	85,6	1,04 (0,97; 1,11)	0,270	-	1,04 (0,97; 1,11)	0,28	-
	CLASSIC II	19	15	78,9	18	14	77,8	1,02 (0,72; 1,42)	0,931	-			-
IFX vs PL	ACCENT II	138	123	89,1	144	133	92,4	0,97 (0,90; 1,04)	0,351	-	-	-	-
Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	18	6,9	261	35	13,4	0,52 (0,30; 0,89)	0,017	15,42 (8,6; 75,3)	0,56 (0,36; 0,89)	0,01	17,5 (12; 69,9)
	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				
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	12	4,7	261	35	13,4	0,35 (0,18; 0,66)	0,001	11,8 (9,3; 22,2)	0,36 (0,19; 0,66)	<0,001	11,8 (9,3; 22,2)
	CLASSIC II	18	1	5,6	18	2	11,1	0,50 (0,05; 5,04)	0,556	-			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	18	6,9	257	12	4,7	1,48 (0,73; 3,02)	0,277	-	1,44 (0,73; 2,86)	0,30	-
	CLASSIC II	19	1	5,3	18	1	5,6	0,95 (0,06; 14,04)	0,969	-			-
IFX vs PL	ACCENT I	193	29	15,0	188	5	2,7	5,65 (2,23; 14,29)	<0,001	8,09 (5,6; 14,7)	1,58 (0,13; 19,77)	0,72	-
	ACCENT II	138	5	3,6	144	12	8,3	0,43 (0,16; 1,20)	0,108	-			-

Częstość podawania	Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		N	n	%	N	n	%				RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Poważne działania niepożądane													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	24	9,2	261	40	15,3	0,60 (0,37; 0,97)	0,037	-	0,59 (0,39; 0,89)	0,01	17 (11,4; 63,3)
	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	-			
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	21	8,2	261	35	13,4	0,61 (0,36; 1,02)	0,06	-	0,58 (0,35; 0,96)	0,03	18 (11,6; 188,5)
	CLASSIC II	18	0	0,0	18	2	11,1	0,20 (0,01; 3,89)	0,29	-			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	24	9,2	257	21	8,2	1,13 (0,65; 1,98)	0,669	-	1,10 (0,63; 1,90)	0,74	-
	CLASSIC II	19	1	5,3	18	0	0,0	2,85 (0,12; 65,75)	0,513	-			
IFX vs PL	ACCENT I	193	54	28,0	188	55	29,3	0,96 (0,70; 1,31)	0,783	-	0,79 (0,51; 1,24)	0,31	-
	ACCENT II	138	19	13,8	144	33	22,9	0,60 (0,36; 1,00)	0,052	-			
Infekcyjne działania niepożądane													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	120	46,2	261	96	36,8	1,25 (1,02; 1,54)	0,031	10,67 (5,6; 105,3)	1,26 (0,96; 1,64)	0,10	-
	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	-			
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	114	44,4	261	96	36,8	1,21 (0,98; 1,49)	0,080	-	0,73 (0,25; 2,14)	0,57	-
	CLASSIC II	18	6	33,3	18	15	83,3	0,40 (0,20; 0,79)	0,009	2,00 (1,3; 4,5)			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	120	46,2	257	114	44,4	1,04 (0,86; 1,26)	0,682	-	1,40 (0,68; 2,88)	0,36	-
	CLASSIC II	19	14	73,7	18	6	33,3	2,21 (1,09; 4,48)	0,028	-			

Częstość podawania	Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		N	n	%	N	n	%				RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Poważne infekcyjne działania niepożądane													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	7	2,7	261	9	3,4	0,78 (0,30;2,07)	0,618	-	0,73 (0,30; 1,79)	0,49	-
	Watanabe 2012	25	1	4,0	25	2	8,0	0,50 (0,05;5,17)	0,561	-			
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	7	2,7	260	7	2,7	0,99 (0,35;2,78)	0,982	-	-	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	7	2,7	261	9	3,4	0,78 (0,30;2,07)	0,618	-	-	-	-
IFX vs PL	ACCENT II	138	4	2,9	144	9	6,3	0,46 (0,15; 1,47)	0,192	-	-	-	-
Działania niepożądane w miejscu iniekcji/infuzji													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	47	18,1	261	10	3,8	4,72 (2,44;9,13)	<0,001	7,02 (5,1; 11,1)	4,03 (2,22; 7,34)	<0,001	8,4 (4;20,8)
	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	-			
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	33	12,8	261	10	3,8	3,35 (1,69; 6,66)	0,001	11,10 (7,3; 23,2)	1,20 (0,08;17,39)	0,89	-
	CLASSIC II	18	0	0,0	18	2	11,1	0,20 (0,01; 3,89)	0,288	-			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	47	18,1	257	33	12,8	1,41 (0,93; 2,12)	0,102	-	1,43 (0,95; 2,15)	0,08	-
	CLASSIC II	19	1	5,3	18	0	0,0	2,85 (0,12; 65,75)	0,513	-			
IFX vs PL	ACCENT I	193	54	28,0	188	55	29,3	0,96 (0,70; 1,31)	0,78	-	0,96 (0,73; 1,26)	0,75	-
	ACCENT II	138	22	15,9	144	24	16,7	0,96 (0,56; 1,62)	0,869	-			
Ból brzucha													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	20	7,7	261	17	6,5	1,18 (0,63; 2,20)	0,601	-	1,23 (0,72; 2,08)	0,45	-
	EXTEND	64	8	12,5	65	6	9,2	1,35 (0,50; 3,68)	0,553	-			
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	19	7,4	261	17	6,5	1,14 (0,60; 2,13)	0,694	-	-	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	20	7,7	257	19	7,4	1,04 (0,57; 1,90)	0,898	-	-	-	-
Biegunka													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	10	3,8	261	15	5,7	0,67 (0,31; 1,46)	0,314	-	-	-	-

Częstość podawania	Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		N	n	%	N	n	%				RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
ADA co tydz vs PL		257	12	4,7	261	15	5,7	0,81 (0,39; 1,70)	0,582	-	-	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		260	10	3,8	257	12	4,7	0,82 (0,36; 1,87)	0,644	-	-	-	-
Nudności													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	19	7,3	261	16	6,1	1,19 (0,63; 2,27)	0,592	-	1,27 (0,71; 2,27)	0,42	-
	EXTEND	64	5	7,8	65	3	4,6	1,69 (0,42; 6,79)	0,458				
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	22	8,6	261	16	6,1	1,40 (0,75; 2,60)	0,292	-	-	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	19	7,3	257	22	8,6	0,85 (0,47; 1,54)	0,599	-	-	-	-
Zaostrzenie choroby Crohna													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	51	19,6	261	84	32,0	0,61 (0,45; 0,82)	0,001	1,27 (0,71; 2,27)	0,62 (0,46; 0,83)	0,001	8,2 (5,8; 18,4)
	CLASSIC II	19	4	21,1	18	5	27,8	0,76 (0,24; 2,38)	0,635	-			
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	48	18,7	261	84	32,2	0,58 (0,43; 0,79)	0,001	7,40 (4,8; 16,4)	0,57 (0,42; 0,77)	<0,001	7,3 (5,4; 13,6)
	CLASSIC II	18	2	11,1	18	5	27,8	0,40 (0,09; 1,80)	0,232	-			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	51	19,6	257	48	18,7	1,05 (0,74; 1,50)	0,786	-	1,08 (0,77; 1,53)	0,64	-
	CLASSIC II	19	4	21,1	18	2	11,1	1,89 (0,39; 9,11)	0,425				
Ból głowy													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	25	9,6	261	15	5,7	1,67 (0,90; 3,10)	0,102	-	1,53 (0,93; 2,54)	0,10	-
	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	-			
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	30	11,7	261	15	5,7	2,03 (1,12; 3,68)	0,020	16,87 (9,3; 91,7)	-	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	25	9,6	257	30	11,7	0,82 (0,50; 1,36)	0,449	-	-	-	-
Zmęczenie													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	11	4,2	261	6	2,3	1,84 (0,69; 4,90)	0,222	-	2,27 (1,00; 5,13)	0,05	-
	EXTEND	64	7	10,9	65	2	3,1	3,55	0,105	-			

Częstość podawania	Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		N	n	%	N	n	%				RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
								(0,77; 16,47)					
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	20	7,8	261	6	2,3	3,39 (1,38; 8,29)	0,008	18,24 (10,8;57,6)	-	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	11	4,2	257	20	7,8	0,54 (0,27; 1,11)	0,095	-	-	-	-
Bóle stawów													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	27	10,4	261	23	8,8	1,18 (0,69; 2,00)	0,543	-	1,27 (0,78; 2,05)	0,34	-
	EXTEND	64	7	10,9	65	4	6,2	1,78 (0,55; 5,78)	0,339	-			
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	34	13,2	261	23	8,8	1,50 (0,91; 2,48)	0,111	-	-	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	27	10,4	257	34	13,2	0,78 (0,49; 1,26)	0,318	-	-	-	-
Ból gardła													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	11	4,2	261	14	5,4	0,78 (0,35; 1,75)	0,546	-	-	-	-
ADA co tydz vs PL		257	7	2,7	261	14	5,4	0,51 (0,21; 1,24)	0,136	-	-	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		260	11	4,2	257	7	2,7	1,55 (0,61; 3,94)	0,354	-	-	-	-
Zapalenie nosogardła													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	29	11,2	261	18	6,9	1,62 (0,92; 2,84)	0,094	-	1,49 (0,77; 2,98)	0,23	-
	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)			
ADA co tydz vs PL	CHARM	257	31	12,1	261	18	6,9	1,75 (1,00; 3,05)	0,048	-	0,96 (0,24; 3,75)	0,95	-
	CLASSIC II	18	3	16,7	18	7	38,9	0,43 (0,13; 1,40)	0,161	-			
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz	CHARM	260	29	11,2	257	31	12,1	0,92 (0,57; 1,49)	0,747	-	0,98 (0,63; 1,53)	0,94	-
	CLASSIC II	19	5	26,3	18	3	16,7	1,58 (0,44; 5,67)	0,484	-			
Zapalenie zatok													
ADA co 2.tydz vs PL	CLASSIC II	19	4	21,1	18	1	5,6	3,79 (0,47; 30,77)	0,212	-	-	-	-

Częstość podawania	Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		N	n	%	N	n	%				RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
ADA co tydz vs PL		18	1	5,6	18	1	5,6	1,00 (0,07; 14,79)	1,000	-	-	-	
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		19	4	21,1	18	1	5,6	3,79 (0,47; 30,77)	0,212	-	-	-	
Gorączka													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	14	5,4	261	14	5,4	1,00 (0,49; 2,06)	0,992	-	-	-	
ADA co tydz vs PL		257	17	6,6	261	14	5,4	1,23 (0,62; 2,45)	0,549	-	-	-	
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		260	14	5,4	257	17	6,6	0,81 (0,41; 1,62)	0,557	-	-	-	
Infekcje górnych dróg oddechowych													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	12	4,6	261	16	6,1	0,75 (0,36; 1,56)	0,445	-	-	-	
ADA co tydz vs PL		257	16	6,2	261	16	6,1	1,02 (0,52; 1,99)	0,964	-	-	-	
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		260	12	4,6	257	16	6,2	0,74 (0,36; 1,54)	0,4206	-	-	-	
Infekcje dróg moczowych													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	11	4,2	261	1	0,4	11,04 (1,44; 84,92)	0,021	25,99 (15,6;77,6)	-	-	-
ADA co tydz vs PL		257	15	5,8	261	1	0,4	15,23 (2,03;114,48)	0,008	18,34 (11,9;40,1)	-	-	-
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		260	11	4,2	257	15	5,8	0,72 (0,34; 1,55)	0,406	-	-	-	
Grypa													
ADA co 2.tydz vs PL	CHARM	260	14	5,4	261	13	5,0	1,08 (0,52; 2,25)	0,835	-	-	-	
ADA co tydz vs PL		257	13	5,1	261	13	5,0	1,02 (0,48; 2,15)	0,968	-	-	-	
ADA co 2.tydz vs ADA co tydz		260	14	5,4	257	13	5,1	1,06 (0,51; 2,22)	0,868	-	-	-	

ADA co 2.tyg- adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień; PL- placebo; ADA co tydz.- adalimumab w dawce 40 mg co tydzień; IFX- infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c.



Populacja chorych z przetokami - faza indukcyjna leczenia

Analiza bezpieczeństwa krótkoterminowej terapii adalimumabem wśród pacjentów z chorobą Crohna z przetokami nie była możliwa ze względu na brak danych.

Populacja chorych z przetokami - faza podtrzymująca leczenia

W populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna ze współistniejącymi przetokami bezpieczeństwo adalimumabu oceniono na podstawie jednego wielośrodkowego badania z randomizacją i grupą kontrolną (CHARM). W badaniu porównywano leczenie adalimumabem w dawce 40 mg co dwa tygodnie i 40 mg raz w tygodniu z placebo. Ponadto, ocenie poddano także bezpieczeństwo infliksymabu w porównaniu z placebo (ACCENT II).

W ocenie bezpieczeństwa leczenia w populacji z przetokami w fazie podtrzymującej remisję, analizowano następujące działania niepożądane: działania niepożądane ogółem, działania niepożądane prowadzące do przerwania badania, poważne działania niepożądane, infekcyjne działania niepożądane, poważne infekcyjne działania niepożądane, wrzód/ropień, działania niepożądane w miejscu iniekcji, infekcje oportunistyczne. Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania adalimumabu w porównaniu z placebo wykazały, iż żadne z w/w działań niepożądanych nie są istotne statystycznie.

Tabela 34. Podtrzymanie remisji - 56 tygodni obserwacji

Bezpieczeństwo leczenia	Badanie	Interwencja			Komparator			Wynik	
		N	n	%	N	n	%	RR (95% CI)	Wartość p
Działania niepożądane ogółem									
ADA vs PL	CHARM	70	59	84,3	47	38	80,9	1,04 (0,88; 1,24)	0,64
IFX vs PL	ACCENT II	138	123	89,1	144	133	92,4	0,97 (0,90; 1,04)	0,351
Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania									
ADA vs PL	CHARM	70	4	5,7	47	3	6,4	0,90 (0,21; 3,82)	0,88
IFX vs PL	ACCENT II	138	5	3,6	144	12	8,3	0,43 (0,16; 1,20)	0,108
Poważne działania niepożądane									
ADA vs PL	CHARM	70	9	12,9	47	5	10,6	1,21 (0,43; 3,38)	0,72
IFX vs PL	ACCENT II	138	19	13,8	144	33	22,9	0,60 (0,36; 1,00)	0,052
Infekcyjne działania niepożądane									
ADA vs PL	CHARM	70	31	44,3	47	16	34,0	1,30 (0,81; 2,10)	0,28
Poważne infekcyjne działania niepożądane									
ADA vs PL	CHARM	70	5	7,1	47	2	4,3	1,68 (0,34; 8,29)	0,53
IFX vs PL	ACCENT II	138	4	2,9	144	9	6,3	0,46 (0,15; 1,47)	0,192
Wrzód / ropień									
ADA vs PL	CHARM	70	8	11,4	47	5	10,6	1,07 (0,37; 3,08)	0,89
IFX vs PL	ACCENT II	138	17	12,3	144	25	17,4	0,71 (0,40; 1,25)	0,238
Działania niepożądane w miejscu iniekcji									
ADA vs PL	CHARM	70	3	4,3	47	2	4,3	1,01 (0,17; 5,80)	0,99
IFX vs PL	ACCENT II	138	22	15,9	144	24	16,7	0,96 (0,56; 1,62)	0,869
Infekcje oportunistyczne									
ADA vs PL	CHARM	70	0	0,0	47	1	2,1	0,23 (0,01; 5,42)	0,36

ADA co 2.tyg - adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień; PL - placebo; ADA co tydz.- adalimumab w dawce 40 mg co tydzień; IFX - infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c.



Bezp.	Badanie	Interwencja	Komparator	Wynik
		N n %	N n %	RR (95% CI) Wartość p

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira

Według skróconego profilu bezpieczeństwa, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą zakażenia (m.in. zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Pełny wykaz działań niepożądanych ustalonych na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu obejmuje podział na działania bardzo częste, częste, niezbyt częste, rzadkie oraz te, których częstość jest nieznana.

Działania niepożądane zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenia dróg oddechowych, leukopenia, niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia.

Wśród działań niepożądanych obserwowanych często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wyróżnia się: zakażenia układowe, jelitowe, skóry i tkanek miękkich, ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej, dróg rodnych, dróg moczowych zakażenia grzybicze, rak skóry z wyjątkiem czerniaka, nowotwór łagodny, leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi, nadwrażliwość, alergie, hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie, zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność, parestezje, migrena, rwa kulszowa, pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zawroty głowy, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem, gorąca, krwawk, astma, duszność, kaszel, krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości, skurcze mięśni, zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia, dodatni test w kierunku autoprzeciwciał, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zaburzenia czynności nerek, krwimocz, zaburzenia gojenia.

Informacje analizy wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 36. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Publikacje włączone przez wnioskodawcę				
Yu 2009				
Bodger 2009				
Dretzke 2011				
Dodatkowe odnalezione publikacje				
NICE 2010	Wielka Brytania	1. Infliksymab 2. Adalimumab	Analiza: minimalizacji kosztów Perspektywa: płatnik publiczny Horyzont: bd	Infliksymab i adalimumab charakteryzują się porównywalną skutecznością i są efektywne kosztowo. Różnice determinowane tylko przez koszt
Punekar 2010	Wielka Brytania	1. Infliksymab 2. Adalimumab 3. Immunomodulatory i/lub kortykosteroidy.	Analiza: użyteczności kosztów Perspektywa: płatnik publiczny Horyzont: 5-letni	ICUR= £ 14 607 Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej: 78,6%, przy progu 30 000 funtów za QALY
Lindsay 2008	Wielka Brytania	1. Infliksymab 2. Adalimumab 3. Immunomodulatory i/lub kortykosteroidy.	Analiza: użyteczności kosztów Perspektywa: płatnik publiczny Horyzont: 5-letni	Terapia infliksymabem - efektywna kosztowo
Blackhouse 2012	Kanada	1. Infliksymab 2. Adalimumab 3. Immunomodulatory i/lub kortykosteroidy.	Analiza: użyteczności kosztów Perspektywa: płatnik w Kanadzie Horyzont: 5-letni	<u>Leczenie standardowe:</u> - oczekiwane koszty (17 017 dolarów kanadyjskich) - QALY (2,555) <u>Adalimumab:</u> - oczekiwane koszty (45 480 dolarów kanadyjskich) - QALY (2,701) <u>Infliksymab:</u> - oczekiwane koszty

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
				(54 084 dolarów kanadyjskich) - QALY (2,721) <u>Adalimumab w porównaniu ze standardową terapią:</u> ICUR = 193 305 dolarów kanadyjskich <u>Inflixymab w porównaniu ze standardową terapią:</u> ICUR = 222 955 dolarów kanadyjskich <u>Adalimumab w porównaniu z Inflixymabem:</u> ICUR = 451 165 dolarów kanadyjskich Różnica pomiędzy adalimumabem a inflixymabem-większy kosztu nabycia inflixymabu.
Tang 2012	Stany Zjednoczone	1. Inflixymab 2. Adalimumab 3. Certolizumab 4. Natalizumab	Analiza: użyteczności kosztów Perspektywa: płatnik w USA Horyzont: 1- roczny (54 tygodnie)	Nie ma różnic pomiędzy terapiami Inflixymab- najniższy średni koszt; jest bardziej efektywny kosztowo w porównaniu z adalimumabem z prawdopodobieństwem 39% Dla 95% pacjentów terapia inflixymabem była efektywna kosztowo przy prognozie 100 000 dolarów za QALY w odniesieniu do terapii adalimumabem.

W analizie ekonomicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę odnaleziono 3 publikacje, w których przedstawiono wyniki analiz ekonomicznych oceniających inflixymab i adalimumab w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Dodatkowo w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez AOTM odnaleziono 5 innych doniesień.

W 7 publikacjach przeprowadzono analizy kosztów-użyteczności, natomiast tylko w 1 analizie minimalizacji kosztów.

Pięć publikacji dotyczyło porównania wyłącznie inflixymabu i adalimumabu (*Dretzke 2011, NICE 2010, Bodger 2009, Yu 2009*). Pozostałe odnosiły się również do porównań z immunomodulatorami lub/i kortykosteroidami (*Punekar 2010 Lindsay 2008 Blackhouse 2012, Tang 2012*).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej było porównanie kosztów zastosowania adalimumabu i inflixymabu w terapii dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Crohna [REDACTED]

Technika analityczna

Zastosowano technikę minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

W ramach analizy minimalizacji kosztów porównano adalimumab (Humira) z inflixymabem, stosowane w programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji osób dorosłych.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

[REDACTED]

Dyskontowanie

[REDACTED]

Koszty

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- Koszt nabycia substancji czynnych na podstawie wyceny punktowej przedstawionej w Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych lub w oparciu o ustalenia negocjacyjne podmiotu odpowiedzialnego i MZ.
- Inne koszty realizacji programu zdrowotnego:
 - koszt podawania leku: infliksymab w trybie hospitalizacji, adalimumab w trybie ambulatoryjnym;
 - koszt diagnostyki w programie (ryczałt roczny);
 - koszt kwalifikacji do programu- wizyta w trybie ambulatoryjnym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 37. Koszt nabycia opakowań adalimumabu i infliksymabu

Substancja czynna	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zużycie adalimumabu i infliksymabu szacowano w oparciu o schemat podawania leków w trakcie indukcji remisji i w trakcie podtrzymania remisji opisany w programie lekowym i w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

- w trakcie indukcji remisji pacjenci otrzymują adalimumab we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 160 mg, po 14 dniach w dawce 80 mg, a następnie w dawce 40 mg po każdych kolejnych 14 dniach do 12. tygodnia włącznie; pacjenci z odpowiedzią na leczenie otrzymują 40 mg co 2 tygodnie w trakcie podtrzymania remisji (do 52. tygodnia);
- w trakcie indukcji remisji pacjenci otrzymują infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w iniekcji dożylnej na początku leczenia oraz po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania; pacjenci z odpowiedzią na leczenie otrzymują infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w iniekcji dożylnej co 8 tygodni w trakcie podtrzymania remisji (do 52. tygodnia).

Komentarz analityka:

[Redacted text block]

Model

Ze względu na przyjętą metodykę analizy (analiza minimalizacji kosztów) nie przeprowadzono modelowania choroby. Obliczenia kosztu nabycia leku i realizacji programu przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym Excel

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie podano.

Walidacja

Nie opisano jej zakresu, nie podano informacji o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów:


[Redacted text]

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla wszystkich wariantów ceny adalimumabu.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Analiza minimalizacji kosztów: „Ze względu na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu wykonano analizę minimalizacji kosztów.”

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza minimalizacji kosztów: „Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. NFZ. Ponieważ analizowana technologia jest dostępna w ramach programu lekowego bez konieczności współpłacenia ze strony pacjenta, nie przeprowadzono analizy z perspektywy pacjenta.”
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Analiza kliniczna – Wnioski „należy stwierdzić, że ewentualne różnice pomiędzy adalimumabem i infliksymabem w terapii indukującej i leczeniu podtrzymującym nie są istotne klinicznie.”
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	?	Analiza minimalizacji kosztów:  Program leczenia: „Terapia indukcyjna adalimumabem - trwa 12 tygodni. Leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (...) jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej.” Jednak analiza minimalizacji kosztów nie uwzględnia możliwość ponownego włączenia do programu tego samego pacjenta, zgodnie z zapisami projektu programu „w przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii”.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna nie spełnia następujących zapisów Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu:

- 1) Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii - np.: zestawienie kosztów i konsekwencji zawiera wyłącznie koszty; (**§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia**).
- 2) Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (m.in.: odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu działań niepożądanych) (**§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia**).

Walidacja modelu

Walidacje modelu przeprowadzono wprowadzając wartości zerowe do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z stanem na dzień składania wniosku refundacyjnego.

Komentarz analityka:

Odnaleziono błąd w formule analizującej roczny koszt podania infliksymabu w terapii podtrzymującej (zakładka „dane wejściowe”). Polega on na przypisaniu stałej ilości podawanych ampulek infliksymabu, przez co analiza wrażliwości względem tego parametru zawiera błędne wyniki.

Ograniczenia

W analizie minimalizacji kosztów (scenariusz podstawowy) przyjęto, że średnie zużycie infliksymabu wyniesie [REDACTED]

1. W badaniu CHARM (publikacja J.F. Colombel 2007) średnia masa ciała pacjenta wynosiła 70,5 kg, czyli wartość [REDACTED] w porównaniu do wartości szacowanej w analizie ekonomicznej [REDACTED]
2. Zgodnie z obowiązującymi zasadami (§ 14 zarządzenie Prezesa NFZ 27/2012DGL) rozliczeniu podlega „(...) podane lub wydane świadczeniobiorcy leki w ilościach stanowiących ich wielokrotność bądź ułamek poszczególnych pozycji w katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych” oraz „ilości podanych lub wydanych świadczeniobiorcy leków muszą wynikać ze schematu dawkowania (opis programu) dla odpowiedniego parametru: masy ciała, powierzchni ciała, dawki indywidualnej lub bezpośredniej”. Związku z powyższym [REDACTED] jest niezgodne z zasadami sprawozdawczo-rozliczeniowymi NFZ.
3. W analizie [REDACTED] infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza minimalizacji kosztów. [REDACTED] Warszawa kwiecień 2012” średnia masa pacjenta w wieku powyżej 18 lat leczona infliksymabem, na podstawie rejestru osób z chorobą Crohna, wynosi [REDACTED]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Parametr	Scenariusz	Roczne koszty terapii, PLN						
		Adalimumab (ADA)			Inflixymab (IFX)	ADA - IFX		
		Wariant I	Wariant II	Wariant III		Wariant I	Wariant II	Wariant III
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Odnaleziono błąd w formule liczącej roczny koszt podania infliksymabu w terapii podtrzymującej (zakładka *Dane wejściowe*). Polega on na przypisaniu stałej ilości podawanych ampułek infliksymabu, przez co analiza wrażliwości względem tego parametru zawiera błędne wyniki.

W poprawionej analizie wrażliwości parametrami, które powodują zmianę wnioskowania (adalimumab z terapii tańszej staje się terapią droższą od infliksymabu) są:

[Redacted text]

Dla przyjętych założeń masa ciała pacjenta przy której koszty terapii adalimumabem i infliksymabem są równe wynosi:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Parametr	Scenariusz	Roczne koszty terapii, PLN						
		Adalimumab (ADA)			Inflixymab (IFX)	ADA - IFX		
		Wariant I	Wariant II	Wariant III		Wariant I	Wariant II	Wariant III

--	--	--	--	--	--	--	--	--

70,5 kg;

Wariant	Wysokość limitu finansowania, PLN	CZN (opakowanie), dla której koszty terapii będą równe z kosztami terapii infliksymabem, PLN	UCZ (opakowanie), dla której koszty terapii będą równe z kosztami terapii infliksymabem, PLN	CH adalimumabu (opakowanie), dla której koszty terapii będą równe z kosztami terapii infliksymabem, PLN	CH - zmiana kosztów adalimumabu dla której koszty terapii będą równe z kosztami terapii infliksymabem, PLN
Masa ciała pacjentów					
I					
II					
III					
Masa ciała pacjentów 70,5 kg					
I					
II					
III					

Cena zbytu netto – CZN; Urzędowa cena zbytu – UCZ; CH – cena hurtowa;

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z zastosowaniem adalimumabu (Humira) w terapii dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Crohna w ramach programu lekowego.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim rzutem choroby Crohna ocenianym w skali CDAI u których nie wystąpiła odpowiedź na dotychczasowe leczenie (kortykosteroidy, leczenie immunosupresyjne), u których występują przeciwwskazania do

dotychczasowego leczenia lub też do leczenia chirurgicznego. Populację stanowią również pacjenci z przetokami okołoodbytowymi, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym.

[Redacted text block]

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla [Redacted]

Kluczowe założenia

[Redacted text block]

Charakterystyka poszczególnych scenariuszy została przedstawiona w Tabeli 44.

[Redacted text]

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

Koszty

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- Inne koszty realizacji programu zdrowotnego:
 - Koszt podawania leku: infliksymab w trybie hospitalizacji, adalimumab w trybie ambulatoryjnym.
 - Koszt diagnostyki w programie (ryczałt roczny).
 - Koszt kwalifikacji do programu - wizyta w trybie ambulatoryjnym.

Substancja czynna	Zawartość opakowania	Wysokość limitu finansowania (PLN)		

Zużycie adalimumabu i infliksymabu szacowano w oparciu o schemat podawania leków w trakcie indukcji remisji i w trakcie podtrzymania remisji opisany w programie lekowym i w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

- w trakcie indukcji remisji pacjenci otrzymują adalimumab we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 160 mg, po 14 dniach w dawce 80 mg, a następnie w dawce 40 mg po każdych kolejnych 14 dniach do 12. tygodnia włącznie; pacjenci z odpowiedzią na leczenie otrzymują 40 mg co 2 tygodnie w trakcie podtrzymania remisji (do 52. tygodnia);
- w trakcie indukcji remisji pacjenci otrzymują infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w iniekcji dożylniej na początku leczenia oraz po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania; pacjenci z odpowiedzią na leczenie otrzymują infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w iniekcji dożylniej co 8 tygodni w trakcie podtrzymania remisji (do 52. tygodnia).

Komentarz analityka:

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie podano.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	Opierając się na danych NFZ średni koszt adalimumabu dla 1 pacjenta wynosi 20 423 zł, natomiast infliksymabu 19 688 zł (dane dla I półrocza 2012). [redacted]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Zgodnie z danymi NFZ w 2012 roku adalimumabem leczonych było 251 pacjentów (dane dla I półrocza 2012), a infliksymabem 225. [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	[redacted]
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak

Analiza wpływu na budżet spełnia zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Ograniczenia

Zawyżono średnią masę ciała pacjentów stosujących infliximab w scenariuszu przyszłym

- W badaniu CHARM (publikacja J.F. Colombel 2007) średnia masa ciała pacjenta wynosiła 70,5 kg, czyli wartość [REDACTED] w porównaniu do wartości szacowanej w analizie ekonomicznej [REDACTED]
- Zgodnie z obowiązującymi zasadami (§ 14 zarządzenie Prezesa NFZ 27/2012DGL) rozliczeniu podlega „(...) podane lub wydane świadczeniobiorcy leki w ilościach stanowiących ich wielokrotność bądź ułamek poszczególnych pozycji w katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych” oraz „ilości podanych lub wydanych świadczeniobiorcy leków muszą wynikać ze schematu dawkowania (opis programu) dla odpowiedniego parametru: masy ciała, powierzchni ciała, dawki indywidualnej lub bezpośredniej”. Związku z powyższym, [REDACTED] jest niezgodne z zasadami sprawozdawczo-rozliczeniowymi NFZ.
- W analizie „[REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED] Warszawa kwiecień 2012”, średnia masa pacjenta, na podstawie rejestru osób z chorobą Crohna, leczona infliksymabem w wieku powyżej 18 lat wynosi [REDACTED]

Zawyżono średnią masę ciała pacjentów stosujących infliximab w scenariuszu istniejącym

- Średnia masa ciała pacjentów leczonych preparatem infliximab w latach 2010 – 2012 obliczona na podstawie przekazanych przez NFZ, danych dotyczących rozliczonych krotności leku infliximab w ramach programu lekowego Choroba Leśniowskiego-Crohna, po wyeliminowaniu wartości skrajnych (>29 i 100<) wynosi 64,71 kg;
- Według opinii [REDACTED] z dnia 12.11.2012, średnia masa ciała pacjentów z chorobą Crohna wynosi 65 kg.
[REDACTED]
- W analizie „[REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED] Warszawa kwiecień 2012”, średnia masa pacjenta, na podstawie rejestru osób z chorobą Crohna, leczona infliksymabem w wieku powyżej 18 lat wynosi [REDACTED]

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

[Redacted text block]

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

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted]

„W przedstawionym dokumencie, brak jest warunków kontynuacji leczenia. Można domniemać, że ocena ta będzie polegała na definicji odpowiedzi klinicznej stosowanej w piśmiennictwie oraz wiedzy i doświadczeniu lekarza.”

„Pogram nie uwzględnia też faktu, że u części chorych leczenie przez rok jest niewystarczające. W myśl programu, nawet u tych chorych, u których zaprzestanie leczenia wiązało się z zanoszeniem terapię trzeba przerwać po roku, aby wznowić ją po 8 tygodniach przerwy, Nie jest to metoda stosowana w świecie, aczkolwiek pytanie kiedy należy przerwać terapię biologiczną jest nadal pytaniem otwartym.”

„W badaniach diagnostycznych jako badanie obowiązkowe przy kwalifikacji wymieniono kolonoskopię. Nie powinno to być badanie obligatoryjne, gdyż wykonywanie go u pacjentów ze zmianami w górnym odcinku przewodu pokarmowego lub jelicie cienkim oraz w przypadku przetok okołodobowych mija się z celem, jest niepotrzebnym obciążaniem pacjenta oraz generuje niepotrzebne koszty.”

„Właściwe jest również włączenie do programu leczenia, bez względu na CDAI, chorych z przetokami okołodbytowymi, u których skuteczność jest udowodniona i wpływa zdecydowanie korzystnie na jakość życia pacjentów.”

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 57. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Prescrire (Francja) 2012	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	<p>Leczenie ChLC jest objawowe. Zależnie od indywidualnego przypadku może to być leczenie przetok, zmniejszenie częstości biegunek, bólów brzucha itp. Leczenie podtrzymujące ma na celu utrzymanie remisji choroby.</p> <p>Terapia za pomocą przeciwciał anti-TNF-alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, u pacjentów z przetokami, należy zastosować infliksymab, w przypadku gdy leczenie immunosupresyjne jest przydatne, infliksymab może być alternatywą dla azatiopryny, leki różnią się profilem działań niepożądanych, u dzieci korzyść ze stosowania infl ksymabu jest niepewna. Podobnie jak u dorosłych wydaje się on być „ostatnią deską ratunku”, adalimumab ma niewielką przewagę nad infliksymabem w odniesieniu do podania, jednakże tylko w przypadku choroby bez przetok, przeciwciała anti-TNF-alfa często wywołują poważne działania niepożądane, w szczególności immunosupresyjne. Ich stosowanie zwiększa ryzyko poważnych chorób zakaźnych, w tym gruźlicy, zapalenia płuc, legionelloza, nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B, a także grzybic, do innych działań niepożądanych należą: zaburzenia trawienia, reakcje nadwrażliwości, zaburzenia hematologiczne, choroby autoimmunologiczne (np. toczeń), zaostrzenia niewydolności serca, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie węzłów chłonnych, martwica naskórka, przeciwciała anti-TNF-alfa zwiększają częstość występowania nowotworów (chłoniaka), pogarszają choroby demielinizacyjne takie jak stwardnienie rozsiane, oprócz typowych dla anti-TNF-alfa efektów ubocznych, przyjmujący infliksymab narażeni są na owrzodzenia skóry i ostre lub opóźnione reakcje związane z infuzją. Reakcje te są główną przyczyną przerywania leczenia infliksymabem. Zgłaszano również ciężkie zapalenie wątroby. Powstawanie przeciwciał przeciw infliksymabowi wiąże się ze skróceniem odpowiedzi terapeutycznej i wzrostem częstości występowania reakcji nadwrażliwości,

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<ul style="list-style-type: none"> • infliksymabu nie można stosować u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA), • u dzieci niektóre działania niepożądane infl ksymbabu są częstsze niż u dorosłych: reakcje podczas infuzji, infekcje, niedokrwistość, złamania kości. Przypadki chłoniaków T-komórkowych, często śmiertelnych, występowały częściej u młodzieży. Niektóre ciężkie działania niepożądane anty-TNF-alfa u dzieci są nadal słabo poznane: śmierć, nowotwory, choroby neurologiczne, układu pokarmowego, wątroby i dróg żółciowych, hematologiczne, • oprócz typowych dla anty-TNF-alfa efektów ubocznych, przyjmujący adalimumab narażeni są na reakcje w miejscu wstrzyknięcia, powstawanie przeciwciał przeciw adalimumabowi, zatorowość płucną, wysięk opłucnowy, rumień wielopostaciowy, tęsknienie, a także u niektórych pacjentów zapalenie uchyłków. Reaktywację zapalenie wątroby typu B obserwowano u niektórych pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B.
ACG (USA) 2009	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	<p>Leczenie ChLC zależy od umiejscowienia choroby, stopnia ciężkość oraz kompl kacji choroby. Podejścia terapeutyczne są indywidualnie w zależności od objawów i poziomu tolerancji interwencji medycznej. Obecne metody terapeutyczne należy rozważyć w sposób sekwencyjny od leczenia "choroby ostrej" lub "indukcji remisji klinicznej", a następnie do "utrzymywania odpowiedzi / remisji". Metody chirurgiczne są uzasadnione w przypadku pojawienia się zmian nowotworowych / przednowotworowych, ropnych pow kłań lub medycznie trudnych przypadków ChLC. Leki przeciwbólowe należy unikać z wyjątkiem okresu okołoperacyjnego, ze względu na możliwość zwiększonej tolerancji i nadużyć w przypadku przewlekłej ChLC.</p> <p>Farmakoterapia ChLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łagodna do umiarkowanej aktywność choroby – w badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej zgłaszano poprawę stanu zdrowia w górnym odcinku przewodu pokarmowego po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej i innych systemowo aktywnych terapii, takich jak: systemowe kortykosteroidy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol. • umiarkowana do ciężkiej aktywność choroby – przeciwciała monoklonalne anty-TNF-alfa: infliximab, adalimumab oraz certolizumab pegol, są skuteczne w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej ChLC u pacjentów, którzy nie reagowali na leczenie kortykosteroidami lub leczenie immunosupresyjne. Monoterapia infliximabem lub terapia infliximab + azatiopryna są skuteczniejsze niż monoterapia azatiopryną w leczeniu pacjentów z umiarkowaną lub ciężką ChLC, którzy nie reagowali na terapię pierwszej linii mesalaminą i/lub kortykosteroidami. Infliximab adalimumab i certolizumab pegol można stosować jako alternatywy do steroidoterapii u wybranych pacjentów, u których glikokortykosteroidy są przeciwwskazane lub nie pożądane. • ciężka do bardzo ciężkiej aktywność choroby – stosowanie tradycyjnych steroidów doustnych lub anty-TNF (infliksymab lub adalimumab). • leczenie podtrzymujące – podtrzymanie za pomocą ifliximabu, adalimumabu oraz certolizumabu pegol jest efektywne. Monoterapia infliximabem lub terapia infliximab + azatiopryna są skuteczniejsze niż monoterapia azatiopryną w leczeniu pacjentów z ChLC.
CAG (Kanada) 2009	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	<p><u>Terapia indukcyjna</u></p> <p>Terapia biologiczna infliksymabem, adalimumabem lub certolizumabem jest klinicznie skuteczna w indukcji remisji u pacjentów, którzy wykazują objawy ChLC pomimo konwencjonalnego leczenia (leki immunosupresyjne – purynowe antymetabolity / metotreksat i / lub kortykosteroidy).</p> <p>W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym CLASSIC-I badano skuteczność podskórnego podania adalimumabu u 299 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC. Po dwóch podaniach (w tygodniu 0 oraz 2), wskaźniki remisji klinicznej w 4 tygodniu były zdecydowanie wyższe u pacjentów przyjmujących adalimumab w porównaniu do placebo (n=74). W przypadku pacjentów o schemacie dawkowania 80 mg/40 mg było to 24%, dla 160 mg/80 mg – 36% oraz dla grupy placebo 12% (P=0,004).</p> <p>W ChLC rekomendowana dawka adalimumabu w ramach leczenia indukcyjnego wynosi 160 mg (podskórnym) w początkowym (0) tygodniu i 80 mg w 2 tygodniu.</p> <p><u>Terapia podtrzymująca</u></p> <p>U pacjentów, którzy odpowiedzieli na schemat leczenia indukcyjnego, leczenie podtrzymujące infl ksymbabem (5 mg / kg, co osiem tygodni), adalimumabem (40 mg podskórnym, co dwa tygodnie) lub certolizumabem (400 mg podskórnym, co cztery tygodnie) wykazuje utrzymywanie remisji choroby.</p> <p>W badaniu CHARM 778 pacjentów zostało losowo przydzielonych, w 4 tygodniu po podaniu adalimumabu w tygodniach 0 i 2 w dawkach 80mg i 40mg, do 3 ramion, z których w dwóch pacjenci otrzymywali nadal adalimumab (co tydzień lub co 2 tygodnie), a w trzecim placebo. W 26 tygodniu remisja choroby miała miejsce u zdecydowanie większej ilości pacjentów przyjmujących adalimumab (40% w przypadku podania co tydzień oraz 47% co dwa tygodnie) w porównaniu z placebo (17% P<0.001). W tygodniu 56, było to odpowiednio 36%, 41% oraz 12% w grupie placebo (P<0.001).</p>
ECCO (Europa) 2009	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	<p>Infliksymab (Remicade®) i adalimumab (Humira®) to przeciwciała monoklonalne IgG1 anty-TNF z silnym przeciwzapalnym działaniem, prawdopodobnie związanym z procesem apoptozy komórek zapalnych. Certolizumab pegol (Cimzia®) jest pegylowanym anty-TNF Fab-przeciwciałem ze sprawdzoną skutecznością kliniczną pomimo braku efektów proapoptotycznych. Liczne badania kontrolowane wykazały skuteczność ww. przeciwciał anty-TNF w leczeniu aktywnej</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<p>choroby Crohna. Terapia anti-TNF jest skuteczna w aktywnej zapalnej ChLC, natomiast powinno się ją stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłymi objawami.</p> <p>Adalimumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem anti-TNF podawanym podskórnie. W badaniu CLASSIC I 299 pacjentów, którzy nie otrzymywali infliximabu, z aktywną ChLC było leczonych adalimumabem. Po dawce inicjującej 160mg, w drugim tygodniu podane zostało 80mg. W czwartym tygodniu remisja wystąpiła u 36% pacjentów, w porównaniu do 12% w grupie otrzymującej placebo (pb 0.05).</p> <p>W badaniu GAIN oceniana była skuteczność adalimumabu jako leczenia II linii anti-TNF u pacjentów z aktywną chorobą Crohna, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie inflixymabem lub wystąpiła jego nietolerancja. Pacjenci (n=325) otrzymali adalimumab w dawce 160 i 80mg lub placebo w odstępie 2 tygodni. Po 4 tygodniach remisję wykazało 21% pacjentów otrzymujących adalimumab, w porównaniu do 7% z grupy placebo (pb 0.001).</p> <p>Wskaźniki remisji w badaniu GAIN były niższe niż w badaniu CLASSIC I, co sugeruje, że u pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na pierwszy lek anti-TNF może rozwinąć się oporność na leki tego typu. Analiza post-hoc badania GAIN wskazuje, że jednoczesne podanie sterydów na początku leczenia, sprzyja remisji po 4 tygodniach, ale dokładne znaczenie tego faktu w praktyce klinicznej nie jest jasne.</p> <p>Wstępne dane z badania EXTEND, wskazują na skuteczność adalimumabu w leczeniu owrzodzeń.</p>
PTGE (Polska) 2007	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	<p>Z leków biologicznych praktyczne zastosowanie w terapii ChLC mają monoklonalne przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α. Lekiem alternatywnym w stosunku do inflixymabu mogą być ludzkie przeciwciała monoklonalne przeciwko TNF-α – adalimumab. We wstępnej ocenie lek ten wywołał korzystną odpowiedź kliniczną u 85% chorych niereagujących wcześniej na inflixymab. Dalsze badania wykazały, że adalimumab ma przewagę nad placebo w wywoływaniu remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średniej i dużej aktywności, którzy nie otrzymywali wcześniej preparatów skierowanych przeciwko TNF-α. Za optymalną dawkę indukcyjną uznaje się 160 i 80 mg leku podane podskórnie w odstępie 2-tygodniowym. U chorych, którzy dobrze odpowiadają na leczenie indukcyjne, dalsze stosowanie adalimumabu w dawce 40 mg co 2 tyg. pozwala na utrzymanie remisji do 56. tyg. obserwacji. Lek powoduje także gojenie się przetok jelitowych oraz umożliwia odstawienie glukokortykosteroidów. Poważne działania niepożądane występują rzadko, a przeciwciała przeciwko adalimumabowi powstają tylko u 2,6% pacjentów. Przeciwwskazania do stosowania adalimumabu są takie same, jak dla innych leków anti-TNF-α.</p>

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 58. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE (Wielka Brytania) 2012	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	<p>Inflixymab i adalimumab w ramach wskazań rejestracyjnych, są zalecane u dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ChLC, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej (w tym: leczenie immunosupresyjne i/lub leczenie kortykosteroidami). Inflixymab lub adalimumab powinno się podawać do czasu niepowodzenia leczenia farmakologicznego (w tym konieczność przeprowadzenia operacji), lub przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym czasie zalecana jest ocena czy kontynuowanie terapii jest nadal klinicznie właściwe. Opisana terapia powinna być rozpoczęta tańszym lekiem (wliczając koszty podania leku oraz samego leku), biorąc pod uwagę przypadek konkretnego pacjenta.</p> <p>Inflixymab zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jest rekomendowany w leczeniu przetok czynnej postaci choroby Crohna u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie konwencjonalne (w tym terapia antybiotykami, drenaż i leczenie immunosupresyjne) oraz u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do terapii konwencjonalnej.</p> <p>Terapia inflixymabem lub adalimumabem powinna być kontynuowana tylko, gdy występują dowody trwającej choroby (objawy kliniczne, markery biologiczne, endoskopia). U pacjentów z remisją choroby rozważone powinno być próbne odstawienie terapii. U pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po odstawieniu terapii, możliwa powinna być opcja ponownego wznowienia leczenia.</p> <p>Inflixymab zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jest rekomendowany w leczeniu aktywnej, ciężkiej ChLC u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną, w tym: kortykosteroidami, immunomodulatorami i leczenie żywieniowe lub u których te zabiegi są źle tolerowane lub przeciwwskazane. Konieczność dalszego leczenia powinna podlegać ocenie, co 12 miesięcy.</p>
SMC (Szkocja) 2012	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji dorosłych	<p>Adalimumab (Humira) <u>nie jest rekomendowany</u> do stosowania w ramach szkockiej służby zdrowia.</p> <p>Wskazanie w trakcie przeglądu: leczenie umiarkowanej postaci ChLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w pełni na leczenie kortykosteroidami i/lub leczenie immunosupresyjne, lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania takich terapii.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny zawierający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie złożył do SMC</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		odpowiedniego raportu odnoszącego się do skuteczności ocenianego produktu w ww. wskazaniu. W rezultacie SMC nie może rekomendować stosowanie leku na terenie Szkocji.
PBAC (Australia) 2010	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji dorosłych	PBAC zaleca umieszczenie adalimumabu na PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) w leczeniu złożonej, odpornej choroby Crohna z przetokami na podstawie minimalizacji kosztów z infl ksymbem, w tej samej cenie jaką na obecnym wykazie ma adalimumab dla ciężkiej odpornej choroby Crohna.
CADTH (Kanada) 2007	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	CADTH rekomenduje adalimumab w umiarkowanej do ciężkiej postaci postaci choroby Crohna u pacjentów opornych lub z przeciwwskazaniami do leczenia mesalazyną i kortykosteroidami oraz innej terapii immunosupresyjnej. Po dawce inicjującej 160 mg, po dwóch tygodniach podane powinno być kolejne 80 mg. Odpowiedź kliniczna na leczenie adalimumabem powinna oceniana być 4 tygodnie po pierwszej dawce przy użyciu CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Terapia powinna być kontynuowana tylko u pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie (np. redukcja o 100 punktów w skali CDAI), a podawana dawka nie powinna przekraczać 40 mg co dwa tygodnie.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 59. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Humira (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Francja	Prescrire 2012	+			Wytyczne dotyczą stosowania adalimumabu w ChLC.
	USA	ACG 2009	+			
	Kanada	CAG 2009	+			
	Europa	ECCO 2009	+			
	Polska	PTGE 2007	+			
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	NICE 2012	+			Wytyczne dotyczą stosowania adalimumabu w ChLC.
	Szkocja	SMC 2012			+	Rekomendacja negatywna dotyczą stosowania adalimumabu odnosi się do leczenia umiarkowanej ChLC w populacji dorosłych.
	Australia	PBAC 2010	+			Wytyczne dotyczą stosowania adalimumabu w populacji dorosłych z ChLC.
	Kanada	CADTH 2007	+			Wytyczne dotyczą stosowania adalimumabu w populacji dorosłych z ChLC.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 60. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 61. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Humira (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	<p>Leczenie biologiczne preparatami anty-TNFα, w tym adalimumabem, należy obecnie do standardów terapeutycznych w ciężkiej i umiarkowanej postaci ChLC. Kryteria włączenia do programu są zgodne z zaleceniami światowych i europejskich towarzystw naukowych i opierają się na powszechnie obecnie stosowanym wskaźniku aktywności choroby CDAI. Skuteczność adalimumabu w leczeniu odpornej na standardową terapię chLC została potwierdzona w wielu publikacjach naukowych. Przedstawione kryteria włączenia do terapii indukcyjnej pozwolą na leczenie tej grupy pacjentów, którzy wg obowiązującej obecnie interpretacji przepisów są tej terapii pozbawieni, mimo wskazań medycznych. Włączenie leczenia wcześniej, niż dotychczas, gdy zawodzi leczenie standardowe powinno przyczynić się do jego większej skuteczności. Właściwe jest również włączenie do programu leczenia, bez względu na CDAI, chorych z przetokami okołoodbytowymi, u których skuteczność jest udowodniona i wpływa zdecydowanie korzystnie na jakość życia pacjentów. Wprowadzenie do programu chLC drugiego leku pozwoli na leczenie chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie infliksymabem.</p>	<p>Nie widzę żadnych przeciwwskazań do finansowania programu w proponowanej formie ze środków publicznych.</p>	<p>Uważam, że finansowanie leczenia, chLC adalimumabem, jak również infliksymabem, jest zgodne ze standardami leczenia chLC obowiązującymi w Europie i z zaleceniami towarzystw naukowych. Należy pamiętać, że celem terapii biologicznej jest, oprócz uzyskania remisji, także poprawa jakości życia pacjentów i ich normalne funkcjonowanie w społeczeństwie. Leczenie aczkolwiek kosztowne i niepozbawione działań niepożądanych, jest dla wielu chorych szansą na kontynuację nauki, pracę zawodową, życie rodzinne.</p> <p>W przedstawionym dokumencie, brak jest warunków kontynuacji leczenia. Można domniemać, że ocena ta będzie polegała na definicji odpowiedzi klinicznej stosowanej w piśmiennictwie oraz wiedzy i doświadczeniu lekarza.</p> <p>Pogram nie uwzględnił też faktu, że u części chorych leczenie przez rok jest niewystarczające. W myśl programu, nawet u tych chorych, u których zaprzestanie leczenia wiązało się z zanoszeniem terapię trzeba przerwać po roku, aby wznowić ją po 8 tygodniach przerwy. Nie jest to metoda stosowana w świecie, aczkolwiek pytanie kiedy należy przerwać terapię biologiczną jest nadal pytaniem otwartym.</p> <p>W badaniach diagnostycznych jako badanie obowiązkowe przy kwalifikacji wymieniono kolonoskopię. Nie powinno to być badanie obligatoryjne, gdyż wykonywanie go u pacjentów ze zmianami w górnym odcinku przewodu pokarmowego lub jelicie cienkim oraz w przypadku przetok okołoodbytowych ma się z celem, jest niepotrzebnym obciążaniem pacjenta oraz generuje niepotrzebne koszty.</p>
[REDACTED]	<p>Adalimumab i inne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko TNF – alfa należą do najsilniejszych leków przeciwwzapalnych stosowanych</p>	<p>Argumentem przeciwko stosowaniu adalimumabu jest możliwość wywołania poważnych działań niepożądanych, wśród których</p>	<p>Zdecydowanie popieram finansowanie ze środków publicznych leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem.</p>

Program Lekowy – Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Leki te wywołują poprawę lub indukują remisję u 40-80% chorych, u których zawiodły inne leki przeciwzapalne. Adalimumab goi przetoki w 39% przypadków, poprawia jakość życia chorych oraz zmniejsza potrzebę operacji i hospitalizacji.	dominują infekcje wirusowe, bakteryjne i grzybicze, w tym infekcje oportunistyczne. Częstość poważnych infekcji ocenia się na 3-8%.	
[REDACTED]	"Leki biologiczne stosowane w terapii nieswoistych zapaleń jelit są najskuteczniejszym orężem w ratowaniu życia i zdrowia najcięższych chorych. Adalimumab,, obok infliximabu ma udowodnioną skuteczność w leczeniu choroby Leśniowskiego Crohna zarówno w postaci zapalnej jak i powiklanej tworzeniem przetok. Kluczowe argumenty za finansowaniem leczenia adalimumabem to: wywołuje poprawę lub pozwala na uzyskanie remisji u 60% pacjentów z chorobą Crohna chorujących krócej niż 2 lata i 40% chorujących dłużej niż 2 lata; pozwala na długie utrzymanie remisji (47% w 26 tyg. i 41% w 56 tyg.); pozwala na zamknięcie przetok u 1/3 chorych, zmniejsza o 48% do 64% potrzebę hospitalizacji; infliximab i adalimumab mogą być stosowane wymiennie w razie nieskuteczności lub utraty skuteczności na jeden z tych leków."	Należy uwzględnić możliwość powikłań infekcyjnych i bolesnych skórnych reakcji po wstrzyknięciu leku."	„Finansowanie możliwości leczenia choroby Leśniowskiego Crohna dwoma preparatami biologicznymi: infliximabem i adalimumabem byłoby rozwiązaniem optymalnym i rozwiązałoby problem braku odpowiedzi lub utraty odpowiedzi na jeden z leków biologicznych."
[REDACTED]	„Program jest poprawioną i doprecyzowaną wersją wcześniej kontynuowanego od roku 2007 leczenia choroby L-C, zgodny z ChpPL oraz wskazaniami medycznymi. Leczenie biologiczne u pacjentów nie odpowiadających na leczenie klasyczne, w tym steroidy i immunosupresja lub nie tolerujących takiego leczenia jest standardem i nie ma alternatywy w tej chorobie."	„Brak argumentów"	„W pełni popieram leczenie biologiczne w wybranej grupie chorych z nieswoistymi zapalnymi chorobami jeśli, w tym chorobie Leśniowskiego-Crohna. Od lat staram się, zgodnie z dedykowanymi mi obowiązkami o to aby polscy pacjenci mieli dostęp do nowoczesnych technologii, w przypadku kiedy są one sprawdzonej i niepodważalnej skuteczności. Program istnieje zresztą od 2007 roku i był kilkakrotnie modyfikowany, w wersji poprzedniej nie do przyjęcia przez środowisko medyczne, pomieszczone kryteria włączenia do programu opisem różnych postaci choroby. Wersja obecna porządkuje tylko kryteria włączenia."

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.10.2012 r., Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, 2 amp.-strz. (+2 gazik.), EAN 5909990005055 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K 50)”. Do wniosku dołączono również Projekt opisu programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna Adalimumabem (ICD-10 K 50)”. W stosunku do aktualnie finansowanego programu lekowego ww. projekt programu rozszerza populację docelową o następujące grupy pacjentów:

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy, niesymetryczny i pełnościenny.

Najwyższą zapadalność i chorobowość obserwuje się w wysokorozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, natomiast chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych między 15 a 40 r.ż., ale zachorowalność może dotyczyć każdego wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Zapadalności i chorobowości wśród mężczyzn i kobiet jest podobna (z niewielką przewagą płci żeńskiej). Na podstawie danych Krajowego Rejestru Choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce w 2012 roku w 91 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru zarejestrowano łącznie ponad 5,5 tysiąca pacjentów z ChLC. Ponieważ etiologia choroby jest nieznaną, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest u większości chorych leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych.

Leczenie farmakologiczne ChLC obejmuje:

- leczenie przeciwzapalne – glikokortykosteroidy, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna oraz mesalazyna),
- leczenie immunosupresyjne – pochodne tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), metotreksat, inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus),
- leczenie biologiczne – infliksymab, adalimumab,
- leki przeciwdrobnoustrojowe – metronidazol i cyprofloksacyna,
- leczenie objawowe – leczenie przeciwbólowe (metamizol lub opoidy), leczenie przeciwbiegunkowe (difenoksylation lub loperamidu).

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywną technologią lekową dla Adalimumabu, stosowaną we wskazaniu: leczenie chorych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków, jest Remicade® (infliksymab)- chimeryczne (ludzko-mysie) monoklonalne przeciwciało IgG przeciw rozpuszczalnemu i związanemu z błoną komórkową TNF- α . Spośród dostępnych inhibitorów TNF- α , jedynie Adalimumab i Infliksymab posiadają rejestrację European Medicine Agency w leczeniu choroby Crohna. Ponadto, zarówno adalimumab, jak i infliksymab znajdują się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lek dostępny w ramach programu lekowego) i wydawane są bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chCL) (ICD-10 K50)”.

Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności adalimumabu i infliksymabu przeprowadzono na podstawie

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

W indukcyjnej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami lub bez przetok)

Wyniki badań wskazują na istotnie statystycznie częstszą remisję (CDAI<150) przy zastosowaniu 160/80 mg adalimumabu w porównaniu z placebo. Jednocześnie wykazano, że adalimumab w dawce 160/80 mg jest skuteczniejszy w utrzymaniu remisji niż adalimumab w dawce 80/40 mg. Wykazano również, że redukcja CDAI o co najmniej 70 i co najmniej 100 punktów istotnie statystycznie częściej występowała w grupie przyjmującej adalimumab w porównaniu z placebo. Średni końcowy wynik CDAI także był istotnie statystycznie niższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w porównaniu z placebo.

Poprawa jakości życia, oceniana przy pomocy kwestionariusza IBDQ oraz SF-36 w grupie przyjmującej adalimumab była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do placebo.

W podtrzymującej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami lub bez przetok)

Terapia adalimumabem jest skuteczniejsza w utrzymywaniu remisji (CDAI<150) oraz redukcji CDAI o co najmniej 70 i co najmniej 100 punktów w porównaniu do placebo. Ponadto, redukcja CDAI w 52. – 56. tygodniu terapii w porównaniu ze stanem początkowym była większa w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z placebo. Odsetek pacjentów hospitalizowanych był istotnie statystycznie niższy w grupie chorych leczonych adalimumabem, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, zarówno w kategorii hospitalizacji ogółem jak i związanych z chorobą Crohna.

Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 52.- 56. tygodniu obserwacji, była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień w porównaniu z placebo. Ponadto, wśród chorych przyjmujących adalimumab średni końcowy wynik IBDQ w 24.- 26. tygodniu, był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie placebo.

W indukcyjnej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami)

W podtrzymującej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami)

W grupie przyjmującej adalimumab co 2. tydzień, odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek całkowitych wygojeń w porównaniu z placebo.

Wśród pacjentów przyjmujących adalimumab odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia wyrażoną za pomocą kwestionariusza IBDQ a także większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 16 -pkt. poprawę wyniku IBDQ w porównaniu z placebo.

Bezpieczeństwo stosowania

Analizę bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu przeprowadzono na podstawie wyników badań włączonych do oceny skuteczności.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

W indukcyjnej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami lub bez przetok)

Działania niepożądane ogółem oraz zaostrzenie choroby Crohna istotnie statystycznie (i.s.) rzadziej występowały w grupie przyjmującej adalimumab w porównaniu z placebo. Działania niepożądane w miejscu iniekcji i.s. częściej występowały w grupie otrzymującej adalimumab.

W podtrzymującej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami lub bez przetok)

Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania, poważne działania niepożądane oraz zaostrzenia choroby Crohna występują i.s. rzadziej w grupie przyjmującej adalimumab w porównaniu z placebo. Działania niepożądane w miejscu iniekcji/infuzji, infekcyjne działania niepożądane, ból głowy, zmęczenie, zapalenie nosogardła oraz infekcje dróg moczowych występowały i.s. częściej u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo.

[Redacted text block]

W indukcyjnej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami)

Analiza bezpieczeństwa krótkoterminowej terapii adalimumabem wśród pacjentów z chorobą Crohna z przetokami nie była możliwa ze względu na brak danych.

W podtrzymującej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami)

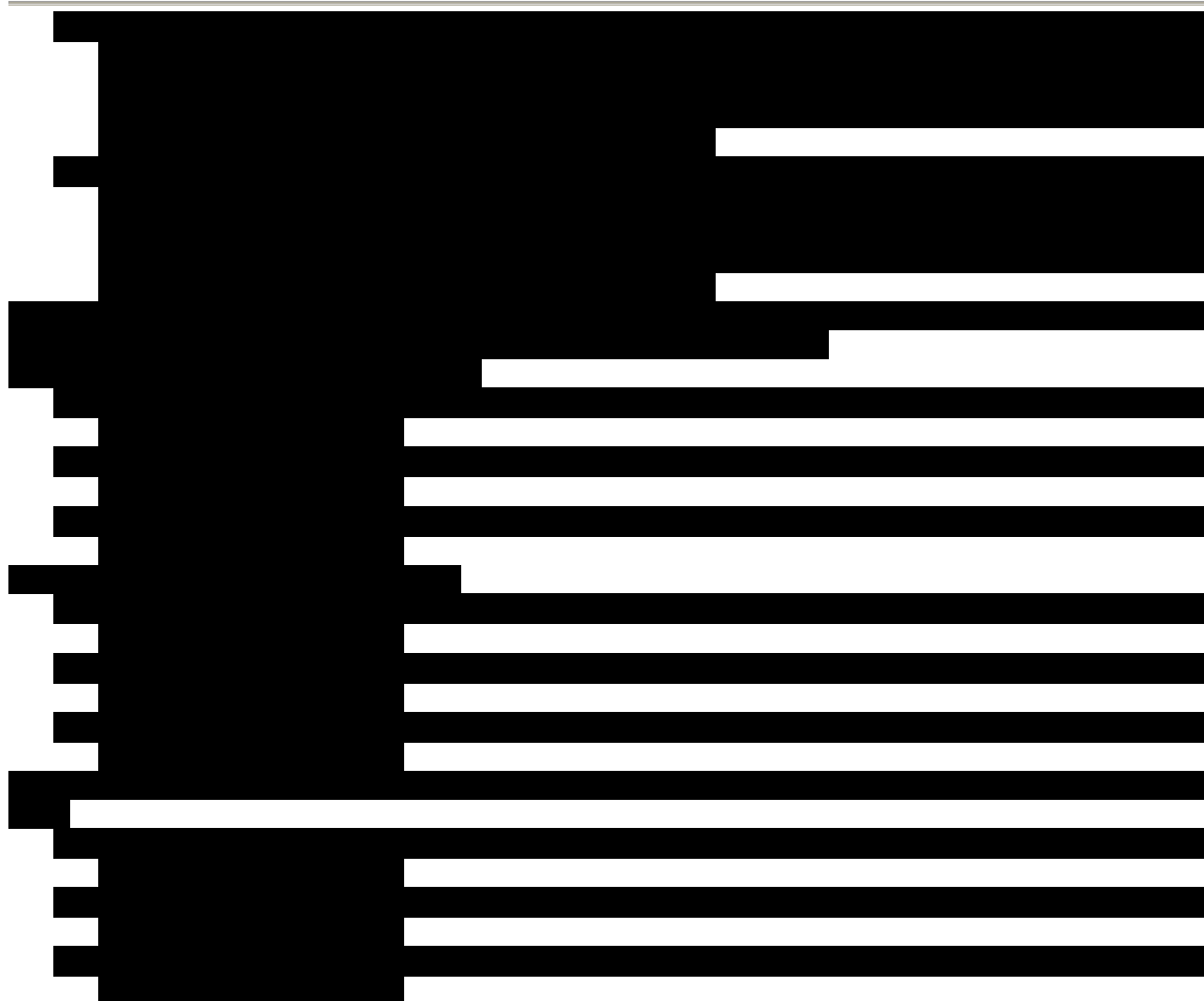
[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]



Uwagi do zapisów programu lekowego

„W przedstawionym dokumencie, brak jest warunków kontynuacji leczenia. Można domniemać, że ocena ta będzie polegała na definicji odpowiedzi klinicznej stosowanej w piśmiennictwie oraz wiedzy i doświadczeniu lekarza.”

„Pogram nie uwzględnia też faktu, że u części chorych leczenie przez rok jest niewystarczające. W myśl programu, nawet u tych chorych, u których zaprzestanie leczenia wiązało się z zanoszeniem terapię trzeba przerwać po roku, aby wznowić ją po 8 tygodniach przerwy, Nie jest to metoda stosowana w świecie, aczkolwiek pytanie kiedy należy przerwać terapię biologiczną jest nadal pytaniem otwartym.”

„W badaniach diagnostycznych jako badanie obowiązkowe przy kwalifikacji wymieniono kolonoskopię. Niepowinno to być badanie obligatoryjne, gdyż wykonywanie go u pacjentów ze zmianami w górnym odcinku przewodu pokarmowego lub jelicie cienkim oraz w przypadku przetok okołodobowych mija się z celem, jest niepotrzebnym obciążaniem pacjenta oraz generuje niepotrzebne koszty.”

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie pięć pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania preparatu Humira (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna: Prescrire 2012, ACG 2009, CAG 2009, ECCO 2009, PTGE 2007. W najnowszych rekomendacjach praktyki klinicznej w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, skuteczne w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej ChLC są przeciwciała anti-TNF.

Odnaleziono łącznie trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania preparatu Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postaci ChLC, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej: NICE 2012, PBAC 2010, CADTH 2007.

Natomiast w wytycznych SMC 2012 adalimumab nie jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanej postaci ChLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w pełni na leczenie kortykosteroidami i / lub leczenie immunosupresyjne, lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania takich terapii.

Status i warunki finansowania poza Polską



13. Źródła

Piśmiennictwo

1. ██████████ Humira® (adalimumab) w terapii choroby Crohna. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa czerwiec 2012.
2. Bartnik w. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Polskie Towarzystwo Gastroenterologii. Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (5). <http://www.ptg-e.org.pl/> (07.11.2012).
3. 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.
4. Blackhouse G, Assasi N, Xie F, Marshall J, Irvine EJ, Gaebel K, Campbell K, Hopkins R, O'Reilly D, Tarride JE, Goeree R. Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF- α drugs for refractory Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2012 Feb;6(1):77-85.
5. Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analysis incorporating United Kingdom patient-level cost data. Alimentary Pharmacology and Therapeutics (2009) 30:3 (265-274).
6. Brunton L., Parker K., Lazo J. S., Farmakologia Goodmana i Gilmana. red. wyd. pol. Włodzimierz Buczek, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical final recommendation and reasons for recommendation. Adalimumab (Humira®) CADTH 2007. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira-Psoriasis_October_2008.pdf (07.11.2012).
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Adalimumab.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Dignass A. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. European Crohn's and Colitis Organisation 2009. <http://www.hsg.gr/guidelines/1327.pdf> (07.11.2012).
15. Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. Health Technol Assess. 2011 Feb;15(6):1-244.
16. Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-(alpha)) inhibitors, adalimumab and infliximab, for crohn's disease. Health Technology Assessment (2011) 15:6 (1-250).
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Geboes K, Rutgeerts P, Opendakker 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Kostowski W., Herman Z. S. (red.),. *Farmakologia: podstawy farmakoterapii : podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy*, Warszawa : Wydaw. Lekarskie PZWL - 2006. - 2 t.
27. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2009. <http://s3.gi.org/physicians/guidelines/CrohnsDiseaseinAdults2009.pdf> (07.11.2012).
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Lindsay J, Puneekar Y S, Morris J, Chung-Faye G. Health-economic analysis: cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for Crohn's disease - modelling outcomes in active luminal and fistulizing disease in adults. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*.2008;28(1):76-87.
32. 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.
33. 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.
34. ██████████ Adalimumab w leczeniu choroby Crohna. Analiza minimalizacji kosztów. Warszawa lipiec 2012.
35. ██████████ Adalimumab w leczeniu choroby Crohna. Analiza wpływu na budżet NFZ. Warszawa czerwiec 2012.
36. ██████████ Adalimumab w leczeniu choroby Crohna. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa lipiec 2012.
37. National Institute for Health and Clinical Excellence. Crohn's disease Management in adults, children and young people. NICE 2012. <http://guidance.nice.org.uk/CG152> (07.11.2012).
38. National Institute for Health and Clinical Excellence. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. NICE 2011 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12985/48552/48552.pdf> (07.11.2012).
39. 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.
40. 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.
41. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Adalimumab, injection, 40 mg in 0.8 mL, pre-filled syringe, pre-filled pen, Humira®. PBAC 2010. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F8685017BB1F6EE8CA257847001524D5/\\$File/Adalimumab%20HUMIRA%20Abbott%20Australasia%20PSD%202010-11%206-1%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F8685017BB1F6EE8CA257847001524D5/$File/Adalimumab%20HUMIRA%20Abbott%20Australasia%20PSD%202010-11%206-1%20FINAL.pdf) (07.11.2012).
42. Prescrire. Maladie de Crohn: traitement. Prescrire. 2012 345:1102-1111. <http://www.prescrire.org/fr/> (07.11.2012).
43. 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.
44. Puneekar YS, Sunderland T, Hawkins N, Lindsay J. Cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease. *Value in Health*.2010;13(2):188-195.
45. 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.
46. Remicade. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4351-18/2012
47. 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.
48. 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.

49. 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.
50. 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.
51. Sadowski DC et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2009;23(3): 185-202.
<http://farncombe.mcmaster.ca/documents/Panaccioneetal.CanJGastroenterol2004188503-8.pdf> (07.11.2012).
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Scottish Medicines Consortium Adalimumab (Humira®) Pre-filled Pen, Pre-filled Syringe and Vial (No: 800/12). SMC 2012
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_NON_SUBMISSION_FINAL_June_2012_for_website.pdf (07.11.2012).
59. Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011.
60. Tang DH, Armstrong EP, Lee JK. Cost-utility analysis of biologic treatments for moderate-to-severe Crohn's disease. *Pharmacotherapy*. 2012 Jun;32(6):515-26.
61. 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.
62. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, Camez 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.
63. Yu A.P. Johnson S. Wang S.-T. Atana-sov P. Tang J. Wu E. Chao J. Mulani P.M. Cost utility of adalimumab versus infliximab maintenance therapies in the United States for moderately to severely active crohns disease. *Pharmacoeconomics* (2009) 27:7 (609-621).
64. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_4_26102012.pdf (07.11.2012).

14. Załączniki

Zal. 1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Tabela 1. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2012.10.30)

#43	Add	Search ((#42) OR #41) OR #40	448
#42	Add	Search (#21) AND #39	404
#41	Add	Search (#21) AND #34	22
#40	Add	Search (#21) AND #28	44
#39	Add	Search (#35) OR #38	1814131
#38	Add	Search (#37) AND #36	1773117
#37	Add	Search study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]	6747197
#36	Add	Search control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]	3269102
#35	Add	Search "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"	490050
#34	Add	Search ((#33) OR #32) OR #31	52697
#33	Add	Search metaanalysis[Title/Abstract]	931
#32	Add	Search Meta-Analysis[Title/Abstract]	39083
#31	Add	Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	35167
#28	Add	Search (#27) AND #26	56310
#27	Add	Search systematic[Title/Abstract]	138350
#26	Add	Search (#25) OR #24	2062102
#25	Add	Search Review[Title/Abstract]	792151
#24	Add	Search "Review" [Publication Type]	1717253
#21	Add	Search (#7) AND #20	2468
#20	Add	Search (#13) OR #19	8977
#19	Add	Search (((#15) OR #16) OR #17) OR #18	7770
#18	Add	Search Remicade[Title/Abstract]	190
#17	Add	Search MAb cA2[Title/Abstract]	2
#16	Add	Search infliximab[Title/Abstract]	6302
#15	Add	Search "infliximab" [Supplementary Concept]	5794
#13	Add	Search (((#9) OR #10) OR #11) OR #12	2872
#12	Add	Search Humira[Title/Abstract]	106
#11	Add	Search D2E7[Title/Abstract]	23
#10	Add	Search adalimumab[Title/Abstract]	2265
#9	Add	Search "adalimumab" [Supplementary Concept]	1903
#7	Add	Search (((#3) OR #4) OR #5) OR #6	36389
#6	Add	Search crohn\$[Title/Abstract]	3046
#5	Add	Search crohn*[Title/Abstract]	29342
#4	Add	Search crohn disease[Title/Abstract]	2640
#3	Add	Search "Crohn Disease"[Mesh]	27780

Tabela 2. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2012.10.30)

# ▲	Searches	Results
1	*Crohn disease/	22449
2	Crohn disease.ti,ab,kw.	3103
3	"crohn*".ti,ab,kw.	35914
4	crohn\$.ti,ab,kw.	35914
5	1 or 2 or 3 or 4	38566
6	*adalimumab/	2588
7	adalimumab.ti,ab,kw.	4406
8	D2E7.ti,ab,kw.	38
9	Humira.ti,ab,kw.	225
10	6 or 7 or 8 or 9	5023
11	*infliximab/	6220
12	infliximab.ti,ab,kw.	10190
13	MAb cA2.ti,ab,kw.	3
14	Remicade.ti,ab,kw.	356
15	11 or 12 or 13 or 14	11345
16	10 or 15	13331
17	5 and 16	3976
18	limit 17 to randomized controlled trial	198
19	limit 17 to controlled clinical trial	253
20	limit 17 to meta analysis	77
21	limit 17 to "systematic review"	87
22	18 or 19 or 20 or 21	388

Tabela 3. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2012.10.30)

#1	Crohn Disease:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1220
#2	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	867
#3	crohn*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1247
#4	Enter terms for search #1 or #2 or #3	1247
#5	adalimumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	224
#6	D2E7:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#7	Humira:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
#8	Enter terms for search#5 or #6 or #7	229
#9	infliximab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	514
#10	MAb cA2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#11	Remicade:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25
#12	Enter terms for searc #9 or #10 or #11	519
#13	Enter terms for searc #8 or #12	694
#14	Enter terms for searc #4 and #13	137