



IGNORANTIA NOCET

Humira[®] (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 22 września 2015

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy ⊗ kontrola jakości ⊗ kontrola merytoryczna
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy i koordynacja prac nad raportem ⊗ opracowanie wytycznych i rekomendacji ⊗ wybór komparatorów do analizy klinicznej i analiza systemu refundacji ⊗ tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ opracowanie wyników i wniosków ⊗ uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ⊗ opis ograniczeń i dyskusji ⊗ opracowanie wniosków końcowych ⊗ kontrola obliczeń
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ opis problemu zdrowotnego ⊗ opracowanie wytycznych i rekomendacji ⊗ opis badań włączonych do analizy ⊗ uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ⊗ opis interwencji i komparatora
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ opracowanie wyników ⊗ kontrola obliczeń ⊗ uzupełniająca analiza bezpieczeństwa
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	18
3. Problem zdrowotny – ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna.....	20
3.1. Populacja docelowa	20
3.2. Definicja i klasyfikacja	20
3.3. Epidemiologia	21
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	23
3.5. Patomechanizm	24
3.6. Objawy.....	25
3.7. Rozpoznanie	26
3.7.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby	27
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	30
3.9. Leczenie	31
3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na ciężką aktywną postać ChLC oraz na ChLC z obecnością przetok.....	31
3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania adalimumabu w leczeniu chorych na ciężką aktywną postać ChLC oraz na ChLC z obecnością przetok.....	39
3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na ciężką aktywną postać ChLC oraz na ChLC z obecnością przetok.....	41

3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu chorych na ChLC	44
3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	45
4. Interwencja – adalimumab	46
4.1. Działanie leku.....	47
4.2. Zarejestrowane wskazanie	47
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	47
5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	49
5.1. Komparator	51
6. Analiza systemu refundacji	54
7. Przegląd systematyczny	57
7.1. Źródła danych	57
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	57
7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	58
7.3.1. Strategia wyszukiwania	58
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	59
7.3.3. Badania włączone	60
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	63
7.4.1. Strategia wyszukiwania	63
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	64
7.4.3. Badania włączone	67

7.5. III etap przeglądu – opracowania wtórne dla porównania adalimumabu z infliksymbem	71
7.5.1. Strategia wyszukiwania	71
7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	72
7.5.3. Badania włączone	73
7.6. IV etap przeglądu – badania pierwotne dla infliksymbu	75
7.6.1. Strategia wyszukiwania	75
7.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	76
7.6.3. Badania włączone	77
7.7. Ocena jakości badań.....	80
7.8. Analiza statystyczna.....	80
7.9. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	82
7.10. Włączone badania pierwotne	84
7.10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	84
7.10.2. Punkty końcowe	93
7.10.3. Ocena według zaleceń GRADE	102
7.11. Ocena skuteczności adalimumabu stosowanego przez 2 lata	103
7.11.1. Remisja	103
7.11.2. Odpowiedź na leczenie	104
7.11.3. Gojenie błony śluzowej.....	105
7.11.4. Niepowodzenie leczenia.....	106

7.11.5. Hospitalizacja	107
7.11.1. Przyjmowanie steroidów	108
7.11.2. Jakość życia – kwestionariusz IBDQ	108
7.12. Ocena wpływu przerwania skutecznej terapii na dalszy stan kliniczny chorego – badania obserwacyjne dla komparatora	109
7.12.1. Skuteczność rocznego stosowania anty-TNF	110
7.12.2. Nawrót po zakończeniu terapii anty-TNF	111
7.12.3. Odpowiedź na ponowne leczenie anty-TNF	116
7.12.4. Dodatkowe wyniki dotyczące wpływu przerwania skutecznej terapii na dalszy stan kliniczny chorego – wyniki badania ankietowego	117
7.13. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez 2 lata	119
7.13.1. Zgony	120
7.13.2. Zdarzenia niepożądane	120
7.14. Ocena bezpieczeństwa rocznego stosowania adalimumabu lub infliksymabu oraz ponownego leczenia tymi lekami w przypadku wystąpienia nawrotu	121
7.14.1. Zdarzenia niepożądane	121
7.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	122
7.15.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	122
7.15.2. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków	124
7.15.3. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	124
7.15.4. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA	133
7.15.1. Podsumowanie	135

8. Ograniczenia	136
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	138
10. Dyskusja	143
11. Załączniki	148
11.1. Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) .	148
11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	152
11.3. Badanie ankietowe.....	153
11.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	155
11.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	158
11.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	160
11.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do I etapu analizy	161
11.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do III etapu analizy....	162
11.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	164
11.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	181
11.11. Skale oceny jakości badań	191
12. Spis tabel	195
13. Spis rysunków	199
14. Bibliografia	200

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ADA	adalimumab
AGA	ang. <i>American Gastroenterological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSG	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CAG	ang. <i>Canadian Association of Gastroenterology</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CD 4+	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CEDAC	ang. <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i> – kanadyjski komitet ekspercki ds. leków
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CEP	certolizumab pegol
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRGS	ang. <i>clinical recurrence grading scale</i> – skala oceny klinicznego nawrotu choroby
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPACT	ang. <i>The European Panel of the Appropriateness of Chron's Disease Therapy</i> – europejski zespół ekspertów zajmujący się określeniem prawidłowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohn'a
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GESA	ang. <i>Gastroenterological Society of Australia</i> – Australijskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

Skrót	Rozwinięcie
H	homogeniczność
HB	ang. <i>Harvey Bradshaw Index</i> – wskaźnik aktywności Harvey'a Bradshaw'a
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel diseases</i> – nieswoiste zapalenia jelit
IBDQ	ang. <i>inflammatory bowel disease questionnaire</i> – kwestionariusz pozwalający ocenić jakość życia w nieswoistych zapaleniach jelit
IELs	ang. <i>intraepithelial lymphocytes</i> – nabłonkowe limfocyty cytolityczne
IFN-γ	interferon γ
IFX	infliksymab
IL-2	interleukina
IRIS	ang. <i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i> – zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowe Instytuty Zdrowia
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OB	odczyn Biernackiego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – ocena kliniczna dokonana przez lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA
PRF	ang. <i>pore forming protein</i> – białko porotwórcze
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Skrót	Rozwinięcie
PSUR	ang. <i>periodic safety update reports</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RS	ang. <i>Rutgeers score</i> – skala Rutgeersa
SES-CD	ang. <i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i> – uproszczona skala zmian endoskopowych i ich nasilenia w ChLC
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF-alfa	ang. tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworów-alfa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WGO	ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> – Światowa Organizacja Gastroenterologii
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Humira® (adalimumab) stosowanego przez okres 2 lat w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów-alfa), lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia dorosłych chorych na ciężką, czynną postać ChLC, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby, na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla adalimumabu stosowanego przez 2 lata oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie*

minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych, rekomendacji, jako komparator uznano przerwanie leczenia biologicznego po roku skutecznej terapii (brak terapii biologicznej). Ponieważ, po zakończeniu terapii biologicznej u chorych rutynowo stosuje się inne leki, w tym m.in. azatioprynę, metotreksat czy merkaptopurynę, które są finansowane w Polsce ze środków publicznych, należy uznać, że wybrany komparator, stanowi jednocześnie refundowaną technologię opcjonalną.

Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (*Kopylov 2014, Huang 2011 oraz Oussalah 2010*) spełniające kryteria włączenia do analizy. Wyniki opisane w 2 z nich (*Huang 2011, Oussalah 2010*) przedstawiały m.in. analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa 2-letniego stosowania adalimumabu (ADA) w odniesieniu do uzyskania oraz podtrzymania remisji, a także w ocenie jakości życia chorych na ChLC. W przeglądzie *Kopylov 2014*, nie przedstawiono wyników dla okresu obserwacji dłuższego niż rok czasu. Ponieważ, w odnalezionych przeglądach, w których podano wyniki dla okresu obserwacji równego 2 lata, bazy medyczne zostały przeszukane do 2010 roku, uznano za zasadne przeprowadzenie kolejnego etapu przeszukiwania.

Do analizy włączono:

- ⊗ eksperymentalne badanie CHARM+ADHERE, składające się z dwóch części, z których pierwsza (badanie CHARM) stanowiła randomizowane badanie z grupą kontrolną, porównujące ADA (w 2 schematach dawkowania) z placebo, w leczeniu dorosłych chorych na ChLC o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (mediana wyniku wg klasyfikacji aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI, ang. *Crohn's Disease Activity Index*) przed rozpoczęciem leczenia, świadczyła o ciężkiej postaci choroby – CDAI=302). Natomiast drugą część stanowiło wieloletnie, niezaślepienie przedłużenie tego badania (ADA podawany w 2 schematach dawkowania). Do analizy włączono jedynie wyniki dotyczące 2-letniego stosowania ADA (publikacja *Panaccione 2010* – badanie ADHERE). Ponadto w celu uzupełnienia opisu metodyki badania, włączono również główną publikację do badania CHARM (publikacja *Colombel 2007*);
 - ⊗ eksperymentalne, jednoramienne badanie Papamichael 2012 analizujące 2-letnie stosowanie adalimumabu u chorych na ChLC z nawrotem po resekcji jelita.
-

Ponadto, odnaleziono 3 badania retrospektywne analizujące skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne 2-letniego stosowania adalimumabu w populacji docelowej:

- ⊕ jednoramienne badanie Peters 2014;
- ⊕ badanie z grupą kontrolną Kestens 2013 – do analizy włączono wyniki dla grupy chorych leczonych ADA;
- ⊕ jednoramienne badanie Palacios 2008 – do analizy włączono wyniki dla grupy chorych z aktywną luminalną postacią choroby.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań oceniających stan kliniczny chorych po przerwaniu skutecznej terapii adalimumabem stosowanej przez rok, a także biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie w tym samym wskazaniu w ramach tożsamego *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*, finansowana jest również terapia infliksymabem (IFX, ang. *infliximab*), podjęto próbę przeprowadzenia analizy dla wpływu przerwania skutecznie stosowanej terapii IFX przez rok czasu na dalszy stan kliniczny chorego. W celu poparcia przedstawionego założenia, na podstawie wyników przeglądów systematycznych dla ADA wykonano analizę porównawczą adalimumabu względem infliksymabu w analizowanym wskazaniu, potwierdzającą ich porównywalną skuteczność.

W związku z powyższym, do analizy włączono:

- ⊕ prospektywne, obserwacyjne badanie Dai 2014 analizujące wpływ przerwania skutecznej, rocznej terapii infliksymabem u chorych z nieswoistym stanem zapalnym jelit (w tym chorzy na ChLC) na utrzymanie remisji oraz występowanie nawrotów choroby;
- ⊕ prospektywne, obserwacyjne badanie Molnar 2013 analizujące wpływ przerwania skutecznej, rocznej terapii adalimumabem lub infliksymabem (wyniki podane łącznie dla obu interwencji) u chorych na ciężką, aktywną postać ChLC, na występowanie nawrotów choroby.

Dodatkowo, w ramach przedstawienia pełnych informacji dotyczących aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, przedstawiono wstępne wyniki badania ankietowego, przeprowadzonego w okresie od listopada 2014 roku do lutego 2015 roku na zlecenie Zamawiającego.

Ponadto w celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa, do analizy włączono:

- ⊗ 10 doniesień ze strony EMA: *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®* oraz 9 raportów *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii);
- ⊗ 1 doniesienie ze strony FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków): dokument zawierający charakterystykę produktu Humira®, z którego uwzględniono ostrzeżenia dotyczące stosowania leku;
- ⊗ *Charakterystykę Produktu Leczniczego Humira®*;
- ⊗ informacje opublikowane na stronie *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*.

Ocena skuteczności

Na podstawie badań eksperymentalnych wykazano, iż odsetek chorych, którzy uzyskali remisję kliniczną (wynik w skali CDAI<150) w wyniku 2-letniego stosowania ADA na podstawie badania *ADHERE* wynosił 41,9% dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT ang. *intention-to-treat*) oraz 67,8% dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP ang. *per protocol*), natomiast odsetek remisji całkowitej w badaniu *Papamichael 2012* wynosił 55,6%. Podano również, iż u większości badanych chorych stwierdzono uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz gojenie błony śluzowej, a aktywna choroba utrzymywała się jedynie u około 20% chorych. Podobny odsetek odnosił się do częstości hospitalizacji chorych (około 25%). Istotną poprawę jakości życia ocenianą w oparciu o uzyskanie remisji klinicznej na podstawie kwestionariusza IBDQ stwierdzono u 40,4% chorych (badanie *ADHERE*).


Ocena skuteczności praktycznej




ADA stosowany przez 2 lata

Uzyskanie odpowiedzi na 2-letnie podawanie ADA, na podstawie włączonych badań obserwacyjnych wynosiło od 40% (badanie *Kestens 2013*) do nawet 70% (badanie *Peters 2014*). Częstość hospitalizacji chorych raportowanych w badaniu *Kestens 2013*, była zbliżona do wyniku otrzymanego na podstawie badania eksperymentalnego (ok. 25%).

ADA/IFX stosowane przez rok a następnie przerwanie terapii

Na podstawie badania *Dai 2014*, wykazano iż całkowitą remisję u chorych leczonych infliksymabem przez rok czasu, stwierdzono u 56,9% chorych, natomiast remisję kliniczną

(wynik w skali CDAI<150) uzyskało 84,4% chorych, a gojenie błony śluzowej stwierdzono u 71,6% chorych. Po zakończeniu terapii ADA/IFX w rocznym horyzoncie czasowym, nawrót kliniczny wystąpił u 21,1% chorych z badania *Dai 2014* oraz u 45,5% chorych z badania *Molnar 2013*. 



¹. W badaniach *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*, czas do nawrotu klinicznego wynosił odpowiednio 4,8 miesięcy oraz 6 miesięcy. Aktywność choroby mierzona w skali CDAI w momencie nawrotu była zbliżona (ciężka postać choroby) do wartości początkowej (przed rozpoczęciem terapii biologicznej). Odpowiedź na ponowne leczenie ADA lub IFX stwierdzono u 78,3% chorych w badaniu *Dai 2014* oraz u 54,7% chorych w badaniu *Molnar 2013*.

Podsumowując, należy przypuszczać, że w kolejnym roku po zakończeniu rocznej terapii ADA lub IFX (łącznie 2 lata), nawet u blisko 50% chorych może wystąpić nawrót choroby. Co więcej wśród tej grupy, rozpoczęcie ponownego leczenia może być nieskuteczne u 40% chorych. Ponadto, analiza jedno- oraz wieloczynnikowa wykazała, iż chorzy u których uprzednio stosowano terapię biologiczną, byli bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia ponownego nawrotu.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa 2-letniego stosowania adalimumabu wykonana została na podstawie badań: *Papamichael 2012* oraz *Kestens 2013*. Na podstawie pierwszego z tych badań nie odnotowano wystąpienia żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego, natomiast w badaniu *Kestens 2013*, raportowano wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak reakcje w miejscu podania, zakażenia oportunistyczne, zakażenia grzybicze, zmiany skórne oraz dolegliwości mięśni lub stawów. Nie odnotowano natomiast żadnych zgonów.

W czasie rocznej terapii ADA lub IFX, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 10,7%. Po rozpoczęciu ponownej terapii u chorych z nawrotem, u 3,6% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu, a u 5,5% chorych stwierdzono występowanie reakcji w miejscu podania.

¹ 

W dokumentach włączonych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, zwraca się szczególną uwagę, że stosowanie adalimumabu u chorych może wpływać na wystąpienie takich zdarzeń/działań niepożądanych jak m.in.: zakażenia (zakażenia dróg oddechowych, zakażenia układowe, zakażenia skóry i tkanek miękkich oraz zakażenia grzybicze), reakcje w miejscu podania, bóle głowy, konwulsje, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych. Ponadto, ponieważ stosowanie produktu Humira®, działa immunomodulująco, jego stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku z tym zaleca się monitorowanie stanu zdrowia przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w jego trakcie, a także zaprzestanie przyjmowania adalimumabu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że adalimumab stosowany przez okres 2 lat, jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać ChLC, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby. Profil bezpieczeństwa adalimumabu uznano za akceptowalny.

Główne wnioski z analizy skuteczności oraz analizy bezpieczeństwa wyciągnięto na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych.

Aktualnie leczenie ADA w Polsce odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)* maksymalnie przez okres 12 miesięcy. Jeśli po zakończeniu leczenia, u chorego wystąpi zaostrzenie choroby, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu (przedłużenie udziału w programie lekowym), jednak nie wcześniej niż po 8 tygodniach. Dostępne dane wskazują, że po roku terapii u znaczącego odsetka chorych dochodzi do remisji choroby, jednak po zaprzestaniu skutecznej terapii w czasie kolejnego roku, nawet u połowy chorych dochodzi do zaostrzenia objawów choroby pomimo stosowania standardowej terapii innej niż leki biologiczne. Zaostrzenie objawów (nawrót choroby), wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia jak również sprawia, że efekty wcześniejszego leczenia biologicznego zostają całkowicie zniwelowane (świadczą o tym m.in. odnotowany

w badaniach powrót wyniku w skali CDAI do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia biologicznego). Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym jest nie dopuszczenie do wystąpienia nawrotów choroby, a w związku z tym umożliwienie podawania ADA przez 2 letni okres czasu bez przerywania terapii.

Podsumowując, stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie terapii adalimumabem przez okres 2 lat, w ramach nowego brzmienia *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*, w leczeniu dorosłych chorych na czynną, ciężką postać choroby Leśniowskiego-Crohna, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Humira® (adalimumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać ChLC, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów-alfa) lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;

-
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Problem zdrowotny – ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla adalimumabu (ADA), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Humira[®]* oraz *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)* stanowią dorośli chorzy na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów-alfa), lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także chorzy, u których stwierdzono obecność przetok okołodobytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego, którą wraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zalicza się do grupy przewlekłych nieswoistych zapaleń jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel diseases*). Charakteryzuje ją duża różnorodność objawów, obrazu klinicznego i zmian patologicznych. Zmiany chorobowe mają charakter ogniskowy, asymetryczny i mogą obejmować wszystkie warstwy ściany całego przewodu pokarmowego. Często pojawiają się również zmiany okołodobytnicze, pozajelitowe i ogólnoustrojowe [4, 25, 40]

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się naprzemiennym występowaniem okresów zaostrzeń i remisji. Częstość zaostrzeń, długość remisji oraz skłonność do występowania powikłań różnią się u poszczególnych chorych. Do tej pory nie udało się określić czynników, które w sposób pewny pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania [28].

Choroba klasyfikowana może być jako:

- ⊕ ograniczona, gdy zmiany chorobowe znajdują się na odcinku jelita nieprzekraczającym 30 cm, najczęściej w okolicy krętniczo-kątniczej;

- ⊗ rozlana, w sytuacji, gdy zmiany te obejmują powyżej 100 cm jelita cienkiego [28].

Wyróżnia się 3 postaci ChLC: zapalną, zwężającą oraz przetokową (penetrującą). Badania wykazały, że postać zapalna często podlega konwersji do pozostałych postaci choroby. Umieszczenie zmian makroskopowych ma wartość prognostyczną w stosunku do późniejszego przebiegu klinicznego choroby. Lokalizacja wyłącznie w jelicie cienkim związana jest częściej z postacią zwężającą, a umiejscowienie zmian wyłącznie w okrężnicy zazwyczaj powikłane jest postacią przetokową [20].

Ponadto wyróżnia się rzuty choroby o ciężkim, umiarkowanym lub łagodnym nasileniu. Szczegółowo aspekt ten opisano w Rozdziale 3.7.

3.3. Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania ChLC na świecie są zróżnicowane. Choroba Leśniowskiego-Crohna występuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. W latach 70. i 80. ubiegłego wieku obserwowano wyraźny wzrost zapadalności, który dotyczył głównie choroby Crohna jelita grubego [3].

Na podstawie danych z odnalezionego przeglądu systematycznego Molodecky 2012 [30], wynika, że najwyższe wskaźniki zapadalności odnotowuje się w bardziej uprzemysłowionych częściach świata takich jak: Europa Północna (10,6/100 000 osób – dane dla Anglii), Ameryka Północna (20,2/100 000 osób – dane dla Kanady) oraz Australia (29,3/100 000 osób). Podobną tendencję obserwuje się w odniesieniu do chorobowości – najwyższą zanotowano w Europie (322/100 000 osób) oraz w Kanadzie (319/100 000 osób). Zapadalność na IBD wzrasta lub jest na stałym poziomie w każdym, z badanych regionów świata. Z uwagi na fakt, że śmiertelność z powodu IBD jest niska, a chorobę najczęściej diagnozuje się w młodym wieku można przewidywać, że globalna chorobowość na IBD będzie zasadniczo wzrastała [30].

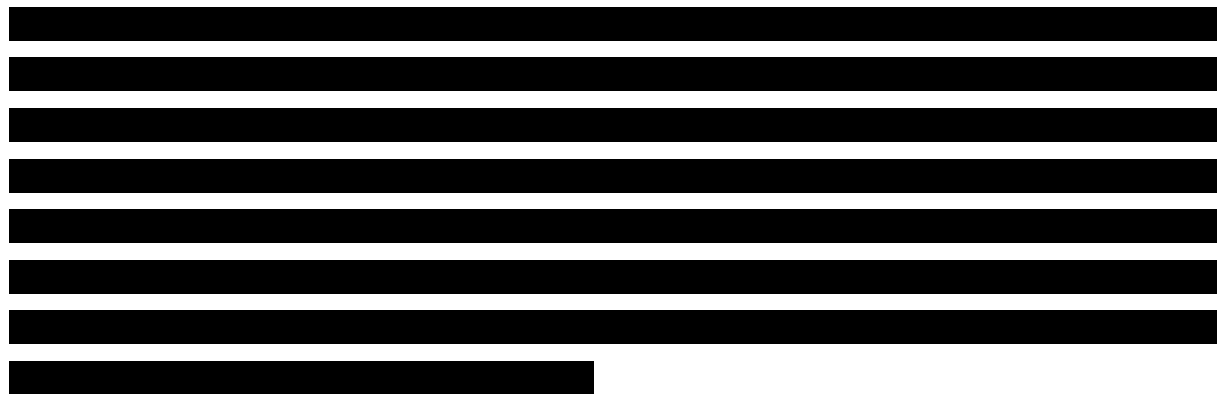
W przypadku państw azjatyckich, częstość występowania ChLC zawiera się w przedziale od 0,5-4,2/100 000 osób [14]. Najniższe wskaźniki obserwuje się z kolei w Afryce Południowej (0,3-2,6/100 000 osób) oraz w Ameryce Łacińskiej (0-0,03/100 000 osób) [16].

Choroba objawia się najczęściej u ludzi młodych. Szczyt zachorowań przypada między 15. a 40. rokiem życia. ChLC rozpoczyna się w wieku dziecięcym, a nawet niemowlęcym nawet u 15% chorych. Częstość występowania u kobiet i mężczyzn jest porównywalna, z niewielką przewagą płci żeńskiej [4, 23, 28, 29, 40].

W Polsce sytuacja epidemiologiczna nie jest dokładnie znana, jednak częstość zachorowań wzrasta. Szacuje się, że na ChLC choruje około 15 tysięcy osób, przy czym ostatnie obserwacje wskazują, że są to dane zaniżone [28].

Od sierpnia 2005 roku w Polsce prowadzony jest Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna. Zgodnie z przedstawionymi danymi (dane na dzień 19 lutego 2015 roku), aktualnie w 93 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru, zarejestrowano łącznie 6 070 osób z ChLC [35].

Ponadto, na podstawie opublikowanych danych w *Okresowym sprawozdaniu z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 roku* [41], sporządzonym na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 11 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 ze zm.) [42], możliwe było dokładne określenie liczby chorych zakwalifikowanych do *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*. Na podstawie powyższego dokumentu oszacowano, iż w 2014 roku w Polsce, terapii biologicznej adalimumabem lub infliksymabem poddano łącznie 1216 chorych. Uwzględniając, iż 159 chorych z tej grupy leczono na oddziale pediatrycznym lub oddziale gastroenterologicznym dla dzieci, uznano, że prawdopodobnie w ramach ww. *Programu lekowego* terapii biologicznej poddano 1057 dorosłych chorych.



Biorąc pod uwagę powyższe informacje oszacowano, iż populację docelową dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna, kwalifikujących się do stosowania adalimumabu w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)* stanowi około 549 chorych.

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia choroby nie została w pełni poznana. Uważa się, że do powstania przewlekłego procesu zapalnego przewodu pokarmowego przyczyniają się m.in. czynniki środowiskowe, immunologiczne oraz genetyczne. Uszkodzenie zaczyna się w błonie śluzowej jelita, natomiast z czasem dochodzi do zajęcia całej ściany jelita, co może powodować powstanie przetok, ropni i zwężeń. Cechą charakterystyczną ChLC jest jej fazowy przebieg, tj. okresy zaostrzeń objawów klinicznych występują na przemian z okresami remisji choroby [28, 29, 40].

Uważa się, że na wystąpienie ChLC mogą wpływać następujące czynniki:

Czynniki środowiskowe:

- ⊗ zamieszkiwanie w krajach wysoko rozwiniętych – nieswoiste zapalenia jelit są najbardziej rozpowszechnione w krajach wysoko rozwiniętych np. w Stanach Zjednoczonych czy w Anglii, co prawdopodobnie związane jest z zanieczyszczeniem środowiska przemysłowymi substancjami chemicznymi oraz ze stresującym trybem życia;
- ⊗ dobre warunki sanitarne – istnieje przekonanie, że dobre warunki higieniczne wpływają na zmiany flory jelitowej poprzez zmniejszenie narażenia na działanie niektórych bakterii, co może być czynnikiem ryzyka wystąpienia ChLC;
- ⊗ dieta – istnieją dowody na to, że dieta wysokotłuszczowa zwiększa ryzyko wystąpienia ChCL. Niektóre doniesienia wskazują także, iż spożywanie żywności typu fast-food zwiększa 3-4 krotnie ryzyko zachorowania na IBD;
- ⊗ palenie papierosów – palenie tytoniu jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ChLC. Co więcej u czynnych palaczy, u których rozwinęła się ChLC widoczny jest cięższy przebieg choroby, z wyższą nawrotowością, częstszymi interwencjami chirurgicznymi oraz większym zapotrzebowaniem na stosowanie leków immunosupresyjnych;
- ⊗ siedzący tryb życia (pracy) – uważa się, że praca fizyczna na powietrzu zmniejsza ryzyko wystąpienia IBD, natomiast praca siedząca w warunkach domowych zwiększa to ryzyko [18, 40, 48].

Czynniki genetyczne:

- ⊗ występowanie IBD wśród członków rodziny – ryzyko jest zwiększone u krewnych w I lub II linii oraz w przypadku rodzeństwa bliźniaczego. Ponadto od wielu lat podnoszony jest fakt rodzinnego występowania choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wielu autorów uznało za możliwe istnienie predyspozycji genetycznych na działanie czynników szkodliwych pochodzenia egzogenego;

- ⊕ mutacje genu NOD2/ CARD 15 – o podatności na zachorowanie na IBD mają potencjalnie decydować geny zlokalizowane na chromosomach: 1., 5., 6., 12., 14., 16. i 19. Mutacje genu NOD2/CARD 15 położonego na chromosomie 16. zwiększają 20-40-krotnie ryzyko zachorowania na ChLC oraz warunkują wcześniejszy początek choroby [15, 18, 40, 48].

Inne czynniki:

- ⊕ rasa – choroba Leśniowskiego-Crohna częściej występuje u osób rasy białej. W Stanach Zjednoczonych stwierdza się ją 3-5 razy częściej u Żydów niż u przedstawicieli pozostałych ras. Można więc przypuszczać, że istnieją pewne predyspozycje rasowe;
- ⊕ przyjmowanie niektórych leków – istnieją badania, które sugerują, że przyjmowanie antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub środków antykoncepcyjnych mogą nieznacznie zwiększyć ryzyko wystąpienia ChLC [18, 48].

3.5. Patomechanizm

Patomechanizm choroby nie został dobrze poznany. Uważa się jednak, że śluzówkowy system immunologiczny jelit, aktywowany przez antygeny pokarmowe lub bakteryjne może odgrywać kluczową rolę w patogenezie ChLC. Nie wyklucza się również wpływu nieprawidłowej flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym chorego. W chorobie tej bowiem zanika naturalna tolerancja na antygeny bakterii flory jelitowej, zależna najprawdopodobniej od zachodzących w grasicy procesów wiodących do apoptozy autoreaktywnych limfocytów rozpoznających antygeny, znajdujące się fizjologicznie w przewodzie pokarmowym. Zapalenie rozwija się w efekcie dysfunkcji śluzówkowego układu immunologicznego i reakcji krzyżowych z antygenami bakteryjnymi i antygenami komórek nabłonka. Pozostające w mikrokrążeniu śluzówkowym limfocyty B i T, jak również komórki tuczne, makrofagi, eozynofile i neutrofile, przechodzą do tkanek objętych zapaleniem, ulegając dalszej aktywacji i stymulując lokalny proces zapalny. Procesy niszczenia błony śluzowej jelita przebiegają ze zwiększeniem liczby efektorowych komórek układu limfatycznego we krwi obwodowej. Należą do nich aktywowane limfocyty T CD4+ (ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4) (wśród których dominują limfocyty Th1 produkujące interferon γ (IFN- γ), interleukinę 2 (IL-2) oraz czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa), charakterystyczne dla komórkowej odpowiedzi immunologicznej), limfocyty CD8+

i cytotoksyczne, nabłonkowe limfocyty cytolityczne (IELs ang. *intraepithelial lymphocytes*) oraz limfocyty T zawierające PRF (ang. *pore forming protein* – białko porotwórcze) [15].

Zjawiskami, których rolę także podkreśla się w patogenezie IBD są: zjawisko angiogenezy (proces tworzenia naczyń krwionośnych) i antyangiogenezy (proces uniemożliwiający rozwój naczyń krwionośnych). W wycinkach tkankowych pobranych od chorych wykazano zaburzenia mikrounaczynienia błony śluzowej jelit, szczególnie w miejscach gdzie toczył się aktywny proces zapalny. W ostatnich latach w patomechanizmie zmian IBD podkreśla się również rolę komórek tucznych (mastocytów). Zaobserwowano zwiększoną ich ilość w błonie śluzowej jelit oraz zwiększenie stężenia wydzielanych przez nie substancji (histamina, tryptaza, Interleukina-16, substancja P, heparyna) u osób chorych w porównaniu z osobami zdrowymi. Oprócz wszystkich wymienionych zaburzeń należy pamiętać także o procesie fibrogenezy (włóknienia), który jest jednak wtórnym mechanizmem względem przewlekłego procesu zapalnego w ścianie jelit [39].

3.6. Objawy

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się zapaleniem wszystkich warstw jelita. Zmiany zapalne mogą dotyczyć również wszystkich odcinków przewodu pokarmowego, stąd objawy kliniczne zależą głównie od umiejscowienia tych zmian oraz stopnia ich zaawansowania. W 25-30% przypadków zmiany dotyczą tylko jelita cienkiego, w 40-55% jelita krętego i okrężnicy, w 20-25% wyłącznie okrężnicy, a w 30-40% przypadków obserwuje się zmiany okołoodbytnicze (przetoki, szczeliny, ropnie) [26, 39, 40].

Głównymi objawami choroby są:

- ⊗ biegunka bez domieszki krwi, występująca u 70-90% chorych;
- ⊗ bóle brzucha o różnym nasileniu i umiejscowieniu – u 1/3 chorych bóle występują w prawym dole biodrowym;
- ⊗ gorączka;
- ⊗ brak łaknienia;
- ⊗ utrata masy ciała;
- ⊗ uczucie osłabienia i wyczerpania;
- ⊗ nudności, wzdęcia i uczucie przepełnienia po posiłkach [26, 39].

W zależności od manifestacji klinicznej, wyróżnia się postać zapalną (dominuje zapalenie), postać zwężającą oraz postać z zatokami. W ChLC zmiany zapalne mogą występować w jamie ustnej w postaci aft Suttona, natomiast w żołądku, w jelicie cienkim i grubym,

w postaci rozległych, głębokich owrzodzeń lub aft. Charakterystyczną zmianą stwierdzaną w przebiegu choroby są przetoki wewnętrzne i zewnętrzne. Do innych powikłań należą ropnie między pętlami jelita i zwężenie jego światła. Rzadziej występuje ostra niedrożność jelit, krwotok lub perforacja jelita. Ponadto, objawem choroby Leśniowskiego-Crohna może być biegunka tłuszczowa, niedokrwistość, niedobory białka i witamin prowadzące do obrzęków i ubytku masy ciała. Często też występują powikłania pozajelitowe (20-30% chorych), które mogą wyprzedzać wystąpienie zmian w przewodzie pokarmowym. Najczęściej pojawiają się zmiany stawowe (w postaci zapalenia stawów obwodowych i osiowych), skórne (piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty) oraz oczne (zapalenie błony naczyniowej oka) [26, 28, 29].

3.7. Rozpoznanie

Obecnie nie ma jednoznacznych kryteriów rozpoznania ChLC. Ze względu na zróżnicowaną symptomatologię oraz nawrotowy charakter, rozpoznanie choroby może być bardzo trudne. Opiera się ono na całokształcie obrazu klinicznego oraz wynikach badań dodatkowych [28].

Rozpoznanie powinno się opierać na ocenie makro- i mikroskopowej przewodu pokarmowego. Badania przedmiotowe, endoskopowe i radiologiczne oraz ocena śródoperacyjna umożliwiają identyfikację zmienionych zapalnie odcinków jelita [28, 40].

Badania endoskopowe

Podstawowym badaniem endoskopowym w diagnostyce ChLC jest kolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego (z pobraniem wycinków). Przyjmuje się, że każdemu choremu z rozpoznaną ChLC powinno się wykonać gastroskopię, której celem jest ocena ewentualnych zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Wartość diagnostyczną ma szczególnie stwierdzenie zmian o charakterze brukowania błony śluzowej, zmian odcinkowych, zlokalizowanych w końcowym odcinku jelita krętego oraz okołodbytnicznych. Badanie endoskopowe umożliwia także ocenę aktywności choroby. Anatomiczne kryteria ciężkości choroby obejmują głębokie owrzodzenia lub rozległe występowanie nadżerek i płytkich owrzodzeń [28, 40].

Typowy obraz endoskopowy, po wykluczeniu innych przyczyn objawów klinicznych, jest wystarczający do rozpoznania ChLC i rozpoczęcia leczenia. Potwierdzenie histopatologiczne z wycinków pobranych w trakcie badań endoskopowych uzyskuje się jedynie u mniej niż 1/3 chorych. Prawidłowy wynik kolonoskopii nie wyklucza jednak ChLC. Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego powinna także obejmować ocenę części zaopuszkowej

dwunastnicy wraz z pobraniem wycinków z tej okolicy (diagnostyka choroby trzewnej). W jelicie cienkim rozpoznanie ChLC zwykle przeprowadza się na podstawie badań radiologicznych – tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego [28, 40].

Kontrastowe badania radiologiczne

U wszystkich chorych z podejrzeniem ChLC należy wykonać badanie rentgenograficzne jelita cienkiego i grubego. W typowych przypadkach badania te ujawniają odcinkowe zmiany jelita cienkiego lub grubego, w tym: pojedyncze lub mnogie zwężenia, charakterystyczne, głębokie owrzodzenia, dające obraz „kolców róży” lub „spinek do mankietów” oraz przetoki [40].

Ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny

Badania te umożliwiają uwidocznienie ściany jelita, ocenę jego grubości i szerokości światła. Główną zaletą tych metod obrazowania w porównaniu z badaniami radiologicznymi jest możliwość ujawnienia zmian położonych poza światłem przewodu pokarmowego, zwłaszcza ropni i przetok. Czułość tych metod określa się w granicach 80% [40].

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

Ocenie mikroskopowej poddaje się wycinki pobrane w trakcie endoskopii (ich wartość jest ograniczona, ponieważ zawierają one jedynie powierzchniowe warstwy jelita – błonę śluzową i podśluzową) oraz pełnościennie preparaty operacyjne (badanie znacznie bardziej wiarygodne). Stwierdzenie odcinkowego, pełnościennego, ziarniniakowego procesu zapalnego jelita pozwala na rozpoznanie ChLC [28, 40].

3.7.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby

Do oceny aktywności klinicznej choroby stosuje się wiele skal, które są oparte na ocenie objawów klinicznych oraz na prostych testach laboratoryjnych. W niniejszej analizie przedstawione zostaną: klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI, ang. *Crohn's Disease Activity Index*), klasyfikacja wiedeńska, klasyfikacja montrealaska oraz wskaźnik aktywności Harvey'a Bradshaw'a (wskaźnik HB, ang. *Harvey Bradshaw Index*). Spośród nich najpopularniejszą jest klasyfikacja CDAI [4, 28].

Ocena aktywności choroby na podstawie tej skali została oparta na parametrach, takich jak: liczba płynnych stolców, bóle brzucha, ogólne samopoczucie, występowanie objawów i powikłań pozajelitowych, potrzeba zażywania środków przeciwbólowych, obecność wyczuwalnego guza w jamie brzusznej, wartość hematokrytu oraz masa ciała. Obliczanie

liczby punktów w skali stopniowanej opiera się na 7-dniowej obserwacji chorego. Łączna liczba punktów możliwych do uzyskania zawiera się w przedziale od 0 do 600 [4].

Na podstawie wartości wskaźnika CDAI klasyfikuje się chorobę jako aktywną lub będącą w remisji, a dodatkowo w ramach choroby aktywnej, ze względu na nasilenie objawów klinicznych, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną i ciężką [4, 28].

Klasyfikację aktywności choroby na podstawie wskaźnika CDAI przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1
Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika CDAI

Aktywność choroby	Postać	CDAI	Charakterystyka
Remisja	n/d	poniżej 150	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorego nie występują objawy lub chory nie wykazuje powikłań zapalnych; ⊗ chorzy, którzy odpowiedzieli na zastosowane leczenie.
Choroba aktywna	Łagodna	150-220	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chory leczony ambulatoryjnie, jedzący i pijący, utrata masy ciała poniżej 10%; ⊗ brak objawów niedrożności, gorączki, odwodnienia, wyczuwalnego oporu lub tkliwości w obrębie jamy brzusznej; ⊗ stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. <i>C Reactive Protein</i>) zwykle powyżej górnej granicy normy.
	Umiarkowana	220-450	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ sporadyczne wymioty lub utrata masy ciała powyżej 10%; ⊗ nieskuteczne leczenie choroby w postaci łagodnej lub tkliwy opór; ⊗ brak jawnej niedrożności; ⊗ stężenie CRP powyżej górnej granicy normy.
	Ciężka	powyżej 450	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniszczenie organizmu – wskaźnik masy ciała (BMI, ang. <i>body mass index</i>) poniżej 18 kg/m²) lub ⊗ dowody na istnienie niedrożności lub ropnia; ⊗ objawy utrzymujące się pomimo intensywnego leczenia; ⊗ podwyższony stężenie CRP.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [44]

Na podstawie wartości wskaźnika CDAI definiuje się również odpowiedź kliniczną na leczenie. Określa się ją jako zmniejszenie wartości CDAI na skutek zastosowanego leczenia o co najmniej 100. Z kolei zaostrzenie definiuje się jako pojawienie się objawów choroby u osoby z rozpoznaną ChLC, będącej w remisji klinicznej. Wczesne zaostrzenie to takie, które wystąpiło przed upływem 3 miesięcy od uzyskania remisji [28].

Choroba może obejmować cały przewód pokarmowy, jednak najczęściej zlokalizowana jest w końcowym odcinku jelita krętego i w jelicie grubym [28]. W celu usystematyzowania oceny lokalizacji oraz aktywności klinicznej choroby wprowadzone zostały międzynarodowe klasyfikacje: wiedeńska oraz montrealaska, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2
Wiedeńska i montrealaska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna

Parametr	Wiedeń (1998r.)	Montreal (2005 r.)
Wiek w czasie rozpoznania	A ₁ : poniżej 40 r.ż. A ₂ : powyżej 40 r.ż.	A ₁ : poniżej 17 r.ż. A ₂ : między 17-40 r.ż. A ₃ : powyżej 40 r.ż.
Lokalizacja	L ₁ : jelito kręte L ₂ : okrężnica L ₃ : jelito kręte i okrężnica L ₄ : górny odcinek przewodu pokarmowego	L ₁ : jelito kręte L ₂ : okrężnica L ₃ : jelito kręte i okrężnica L ₄ : wyizolowana choroba górnego odcinka*
Manifestacja	B ₁ : postać niezwiążąca, niepenetrująca B ₂ : postać zwiążąca B ₃ : postać penetrująca	B ₁ : postać zapalna B ₂ : postać zwiążąca B ₃ : postać penetrująca p: modyfikator postaci okołoodbytniczej choroby
Wzrost	n/d	n/d

*w klasyfikacji montrealskiej L₄ i L_{4a}/L_{4b} mogą odpowiednio współistnieć z L₁, L₂, L₃
Źródło: opracowanie własne na podstawie [3].

Stopień nasilenia choroby ocenia się również na podstawie wskaźnika aktywności Harvey'a Bradshaw'a [19, 36]. Wynik stanowi suma uzyskanych zgodnie z poniższą tabelą punktów. Za remisję uważany jest wynik poniżej 4 punktów. Wynik w zakresie od 5 do 8 punktów stanowi o łagodnej postaci choroby, a wynik powyżej 9 świadczy o ciężkiej postaci choroby.

Charakterystykę oceny aktywności ChLC na podstawie wskaźnika HB przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3
Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB

Cecha	Punktacja	Opis
A: Ogólny stan zdrowia	0	Bardzo dobry
	1	Nieznacznie słabszy
	2	Słaby
	3	Bardzo słaby
	4	Wyjątkowo słaby
B: Ból w obrębie jamy brzusznej	0	Brak
	1	Łagodny
	2	Umiarkowany
	3	Silny
C: Liczba płynnych stolców na dzień		n/d
D: Opór w obrębie jamy brzusznej	0	Brak
	1	Obecność niepewna

Cecha	Punktacja	Opis
	2	Obecność pewna
	3	Obecność pewna i wyczuwalna
E: Powikłania: ból stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, aftowe owrzodzenia, piodermia zgorzelinowa, szczelina odbytu, nowa przetoka, ropień	1 punkt za każde powikłanie	n/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie [19]

Ocena stanu zdrowia chorych na ChLC jest dokonywana także w oparciu o skalę PGA (ang. *Physician's Global Assessment* – ocena kliniczna dokonana przez lekarza). Zgodnie z tą skalą lekarz ocenia aktywność choroby w czterech stopniach jako: nieaktywną, łagodną, umiarkowaną lub ciężką [45].

Przedmiotem niniejszej analizy jest aktywna postać choroby Leśniowskiego-Crohna o ciężkim nasileniu objawów.

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Dotychczas nie udało się określić czynników, które w sposób pewny pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania. Wyniki badań na dużych grupach chorych z ChLC pozwoliły jednak na powiązanie ciężkiego przebiegu choroby z takimi czynnikami ryzyka jak:

- ⊗ palenie tytoniu;
- ⊗ młody wiek w chwili rozpoznania;
- ⊗ postać zwężająca i przetokowa choroby;
- ⊗ rozległe zajęcie jelita [28].

Istnieją również dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna zlokalizowaną w okrężnicy. Nie wykazano go natomiast u chorych, u których choroba umiejscowiona była w jelicie krętym. Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego występują rzadko (do 13%), jednak ich obecność jest czynnikiem prognozującym niekorzystny przebieg i należy zawsze brać je pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych [28, 38].

Obecnie przyjmuje się, że zaprzestanie palenia tytoniu istotnie zwiększa szansę na osiągnięcie remisji u chorych [28].

Rokowanie odnośnie wyleczenia jest w przypadku ChLC niepomyślne. U wielu chorych uzyskuje się co najwyżej okresową remisję. W czasie swojego życia co najmniej połowa

chorych musi być operowana, przy czym wyniki zabiegu nie są w pełni zadowalające. W przypadku zajęcia jelita cienkiego, częstość występowania nawrotów wynosi około 70%. Prawie co drugi chory leczony operacyjnie wymaga powtórzenia zabiegu. W ChLC obejmującej jelito grube, rokowanie wydaje się bardziej pomyślne, jednak nawet po proktokolektomii, wznowy w jelicie krętym dotyczą od 7 do 10% chorych [40].



3.9. Leczenie

3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na ciężką aktywną postać ChLC oraz na ChLC z obecnością przetok

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje:

- ⊕ Wytyczne *American Gastroenterological Association* (AGA – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne) z 2013 roku, dotyczące stosowania tiopuryn, metotreksatu oraz leków biologicznych anty-TNF w indukcji remisji oraz w leczeniu podtrzymującym w chorobie Leśniowskiego-Crohn'a [64];
- ⊕ Wytyczne *Gastroenterological Society of Australia* (GESA – Australijskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne) z 2013 roku, dotyczące postępowania w nieswoistych stanach zapalnych jelit [55];
- ⊕ Wytyczne opracowane przez zespół ekspertów klinicznych z 2012 roku, dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohn'a za pomocą terapii anty-TNF [54];
- ⊕ Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2012 roku, dotyczące postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohn'a u dorosłych, dzieci i młodzieży [60];

- ⊗ Wytyczne *British Society of Gastroenterology* (BSG – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne) z 2011 roku, dotyczące postępowania w nieswoistych stanach zapalnych jelit u dorosłych [58];
- ⊗ Wytyczne *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna) z 2010 roku, dotyczące rozpoznania oraz postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohn'a [53];
- ⊗ Wytyczne *American College of Gastroenterology* (ACG – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne) z 2009 roku, dotyczące postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dorosłych [56];
- ⊗ Wytyczne *World Gastroenterology Organisation* (WGO – Światowa Organizacja Gastroenterologii) z 2009 roku, dotyczące postępowania w nieswoistych stanach zapalnych jelit [51].

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące aktualnych standardów postępowania u dorosłych chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których wykazano brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, lub u których występują przeciwwskazania medyczne do stosowania standardowego leczenia, lub u których wystąpiły działania niepożądane związane z takim leczeniem, a także u chorych z obecnością przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby.

Indukcja remisji

We wszystkich odnalezionych wytycznych, zalecaną formą terapii stosowanej w celu indukcji remisji u chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których wykazano brak odpowiedzi na standardowe schematy leczenia, jest terapia lekami z grupy anty-TNF. Wytyczne opracowane przez zespół ekspertów klinicznych z 2012 roku, odnoszą swoje zalecenia wyłącznie do stosowania infliksymabu (IFX, ang. *infliximab*). Wytyczne wydane przez GESA w 2013 roku, NICE w 2012 roku oraz BSG w 2011 roku zalecają terapię IFX lub adalimumabem (ADA). Dodatkowo, wytyczne ACG oraz WGO z 2009 roku, oprócz ww. leków z grupy anty-TNF, jako zalecaną terapię wymieniają również certolizumab (CEP). Ponadto, wytyczne wydane przez AGA w 2013 roku oraz ECCO w 2010 roku uwzględniają stosowanie leków z grupy anty-TNF zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z tiopurynami lub metotreksatem.

Również w leczeniu chorych na ChLC z obecnością przetok, zalecane jest stosowanie leków z grupy anty-TNF. Spośród 4 organizacji tj.: GESA, NICE, BSG, ACG, które wydały wytyczne w ww. wskazaniu, tylko GESA odniosła swoje rekomendacje do podawania ADA. Pozostałe organizacje jako zalecaną interwencję wymieniły IFX.

Leczenie podtrzymujące

Podobnie jak w przypadku indukcji remisji, w leczeniu podtrzymującym u chorych na ChLC większość organizacji zaleca terapię anty-TNF. Wśród leków z tej grupy w ww. wskazaniu najczęściej zaleca się stosowanie ADA lub IFX.

Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na ciężką aktywną postać ChLC oraz na ChLC z obecnością przetok

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
AGA 2013 [64]	Indukcja remisji	
	W celu indukcji remisji u chorych z umiarkowanie ciężką postacią ChLC, którzy nie odpowiedzieli na leczenie mesalazyną, antybiotykami, kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi rekomenduje się stosowanie leków anty-TNF (ADA, IFX).	Wysoki/Średnia*
	Terapia lekami z grupy anty-TNF wykazuje wyższą skuteczność względem terapii lekami z grupy tiopuryn u chorych na umiarkowanie ciężką ChLC, u których nie stwierdzono odpowiedzi na standardowe leczenie w fazie indukcji remisji.	Wysoki/Średnia*
	Zalecaną terapią w grupie chorych z umiarkowanie ciężką postacią ChLC w fazie indukcji remisji jest terapia lekami z grupy anty-TNF w skojarzeniu z lekami z grupy tiopuryn względem monoterapii tiopurynami.	Wysoki/Wysoka*
	Leczenie podtrzymujące	
W celu podtrzymania remisji uzyskanej po leczeniu lekami z grupy anty-TNF lub kortykosteroidami u chorych na ChLC rekomenduje się stosowanie leków anty-TNF (ADA, IFX, CEP).	Wysoki/Wysoka*	
GESA 2013 [55]	Indukcja remisji	
	W celu indukcji remisji u chorych na ChLC, którzy nie odpowiedzieli na leczenie standardowymi schematami leczenia (z wysokim wynikiem w skali CDAI, stomią lub rozległym zapaleniem jelita cienkiego) oraz u chorych z nawrotowymi przetokami zalecane jest stosowanie terapii IFX lub ADA.	b/d
	Korzyści skojarzonego leczenia nawrotowej postaci ChLC lekami z grupy anty-TNF z lekami immunosupresyjnymi nie są jednoznaczne, dlatego decyzję o rozpoczęciu takiej terapii powinien podjąć lekarz specjalista.	b/d
Leczenie podtrzymujące		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	W przypadku ciężkiej postaci IBD, u chorych, którzy nie odpowiedzieli na wysokie dawki leków steroidowych podawanych dożylnie, w ramach terapii ratunkowej stosuje się cyklosporynę A lub takrolimus.	b/d
	Kortykosteroidy, w tym budezonid nie są zalecane w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu indukcji remisji w ChLC.	b/d
Feagan 2012 [54]	Indukcja remisji	
	U chorych na ChLC zaleca się stosowanie leków anty-TNF (IFX). Korzyści z leczenia IFX są większe, jeżeli lek stosowany jest wcześniej (I linia leczenia), niż kiedy podawany jest w kolejnych liniach, u chorych wysokiego ryzyka oraz u chorych z aktywną postacią choroby.	b/d
NICE 2012 [60]	Indukcja remisji	
	Stosowanie IFX lub ADA jest zalecane w leczeniu chorych z ciężką postacią ChLC, którzy nie wykazali odpowiedzi na standardowe leczenie (leki immunosupresyjne i/lub leki kortykosteroidowe) lub u których wystąpiła nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania tych leków.	b/d
	IFX lub ADA powinny być podawane zgodnie z zaplanowanym schematem leczenia do momentu wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie (w tym konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego) lub do 12 miesięcy od chwili rozpoczęcia leczenia, zależnie który z tych okresów jest krótszy. Po zakończeniu terapii należy poddać chorego ocenie czy dalsze leczenie jest nadal uzasadnione klinicznie.	b/d
	W celu indukcji remisji u chorych z aktywną postacią ChLC z obecnością przetok okołodobytowych, którzy nie wykazali odpowiedzi lub tolerancji na standardowe leczenie (antybiotyki, drenaż lub leki immunosupresyjne) lub u których wystąpiła nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania tych terapii, zaleca się stosowanie IFX.	b/d
	IFX powinien być podawany zgodnie z zaplanowanym schematem leczenia do momentu wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie lub do 12 miesięcy od chwili rozpoczęcia leczenia, zależnie który z tych okresów jest krótszy. Po zakończeniu terapii należy poddać chorego ocenie czy dalsze leczenie jest nadal uzasadnione klinicznie.	b/d
	Leczenie podtrzymujące	
	Leczenie IFX lub ADA powinno być kontynuowane jedynie w przypadku jasných dowodów świadczących o aktywnej postaci choroby potwierdzonej objawami klinicznymi, markerami biologicznymi oraz badaniami diagnostycznymi. Decyzja o kontynuowaniu leczenia lub jego przerwaniu w momencie uzyskania stabilnej klinicznie remisji choroby powinna zostać podjęta przez klinicystę uwzględniając stosunek korzyści do ryzyka związanego z terapią. Chorzy, którzy kontynuują leczenie IFX lub ADA, powinni być poddawani ocenie co 12 miesięcy, w celu oceny zasadności dalszego leczenia.	b/d
Chorzy, u których nastąpił nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia, powinni mieć możliwość ponownego rozpoczęcia terapii IFX lub ADA.	b/d	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
BSG 2011 [58]	Indukcja i podtrzymanie remisji	
	W fazie indukcji oraz w fazie podtrzymania remisji u chorych na aktywną, ciężką postać ChLC, u których stwierdzono nawrót po leczeniu kortykosteroidami, zaleca się podawanie IFX lub ADA.	A/1a
	IFX w dawce 5 mg/kg należy podawać w 0., 2., oraz w 6. tygodniu:	
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych u których nie stwierdzono wczesnej odpowiedzi po podaniu dwóch pierwszych dawek zaleca się zmianę leczenia na terapię ADA lub zwiększenie dawki IFX do 10 mg/kg; 	C/4
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych, u których stwierdzono wczesną odpowiedź po podaniu dwóch pierwszych dawek, należy rozważyć terapię podtrzymującą IFX (5 mg podawane co 8 tygodni); 	B/1b
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku utraty uprzednio uzyskanej wczesnej odpowiedzi na leczenie, można rozważyć skrócenie czasu pomiędzy kolejnymi dawkami IFX do 6 tygodni (nie częściej niż co 4 tygodnie) lub zwiększenia dawki leku do 10 mg/kg lub zmiany terapii na ADA; 	C/4
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zaleca się podawanie IFX u chorych z przetokową postacią ChLC, jedynie po sprawdzeniu udrożnienia septycznego przetok (potwierdzone obrazowaniem za pomocą rezonansu magnetycznego, przy współpracy specjalistów klinicznych doświadczonych w chirurgii jelita grubego); 	B/3
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie zaleca się podawania wstępnych dawek hydrokortyzonu w ramach terapii podtrzymującej IFX; 	b/d
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ IFX należy podawać w postaci 2-godzinnej wlewu (pierwsza dawka) lub godzinnej wlewu (kolejne dawki) przez wykwalifikowany personel medyczny; 	D/4
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych, u których wystąpił nawrót choroby po >12 miesiącach od zakończenia wcześniejszego leczenia IFX można zastosować powtórne leczenie IFX. Należy wziąć pod uwagę wysokie ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz rozważyć zmianę terapii na ADA. 	D/5
	ADA należy podawać podskórnym w dawkach 80 mg/40 mg lub 160 mg/80 mg w odstępach cotygodniowych:	B/1b
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ADA podawany w dawkach 80 mg/40 mg wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem konieczności późniejszego zwiększenia dawki; 	C/4
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ADA podawany w dawkach 160 mg/80 mg wykazuje wyższą skuteczność w przypadku chorych u których stwierdzono utratę odpowiedzi lub nietolerancje na leczenie IFX; 	C/2
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ w fazie podtrzymania remisji dawka ADA powinna wynosić 40 mg podawana co dwa tygodnie. W przypadku utraty odpowiedzi, należy zwiększyć częstość podawania leku (40 mg, raz w tygodniu). Przy ponownym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie rozważa się powrót do wcześniejszej częstości podawania ADA. 	D/5
Terapia lekami z grupy anti-TNF nie jest zalecana w przypadku współwystępowania chorób demielizacyjnych lub zapalenia nerwu wzrokowego w przeszłości.	C/2b	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	Terapia lekami z grupy anti-TNF w grupie starszych chorych (>65 roku życia) palących tytoń w przeszłości, powinna być stosowana z ostrożnością, uwzględniając ściśle monitorowanie chorego.	C/2b
	Terapia lekami z grupy anti-TNF nie jest zalecana w przypadku współwystępowania zastoinowej niewydolności serca.	B/2
	U chorych na ChLC z obecnością przetok okołoodbytniczych lub jelitowych o ciężkim nasileniu lub w przypadku nawrotu po standardowej terapii zaleca się stosowanie leków z grupy anti-TNF.	b/d
ECCO 2010 [53]	Indukcja remisji	
	W celu indukcji remisji u chorych na aktywną postać ChLC zlokalizowaną w okolicy krętniczo-kątnicznej lub w okrężnicy bez odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami zaleca się terapię anti-TNF bez/lub w połączeniu z tiopurynami lub metotreksatem.	1a/B (dla IFX)
	Terapia lekami z grupy anti-TNF stanowi alternatywną formę leczenia u chorych z ciężką lub nawracającą ChLC zlokalizowaną w przełyku lub żołądku i dwunastnicy.	4/D
	Utrata odpowiedzi na leczenie lekami z grupy anti-TNF powinna stanowić podstawę do ponownej oceny aktywności choroby, oceny obecności powikłań oraz rozważenia (w porozumieniu z chorym) możliwości leczenia chirurgicznego.	5/D
	W przypadku braku odpowiedzi chorego na terapię lekiem z grupy anti-TNF, skuteczne wydaje się być rozpoczęcie leczenia innym lekiem z tej grupy.	1b/A
	Ciężka nietolerancja leku z grupy anti-TNF stanowi podstawę do rozpoczęcia terapii innym lekiem z tej grupy. Część chorych wykazuje odpowiedź na trzecią terapię anti-TNF, dlatego też może stanowić ona prawidłową opcję terapeutyczną.	3/C
	Zasadniczy brak odpowiedzi chorego na terapię anti-TNF powinien być oceniony w trakcie pierwszych 12 tygodni, wówczas należy rozpocząć leczenie aktywnej postaci ChLC innym lekiem z tej grupy.	3/C
	W przypadku braku wykazania odpowiedzi na leczenie, u chorych na aktywną postać ChLC zaleca się zmniejszenie odstępów czasowych pomiędzy dawkami lub zwiększenie dawki przyjmowanego leku przed zmianą terapii na inną.	5/D
	Wszystkie dostępne leki z grupy anti-TNF wydają się mieć podobną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa, dlatego też wybór odpowiedniej terapii powinien być zależny od dostępności, drogi podania leku, preferencji chorego, kosztu terapii, a także powinien być zgodny z krajowymi zaleceniami klinicznymi.	5/D
	W grupie chorych na rozległą postać ChLC o umiarkowanej do ciężkiej aktywności, obejmującą obszar jelita cienkiego z nawrotem choroby, odpowiednią opcją terapeutyczną jest monoterapia lekami z grupy anti-TNF lub terapia skojarzona lekiem z tej grupy z azatiopryną.	5/D
	Leczenie podtrzymujące	
Jeżeli remisję choroby osiągnięto poprzez stosowanie terapii lekami z grupy anti-TNF, wówczas powinno rozważyć się zastosowanie jej jako leczenie podtrzymujące.	1b/B	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu	
	Inną opcję w leczeniu chorych, którzy wcześniej nie przyjmowali tiopuryn może stanowić terapia azatiopryną skojarzona lekami z grupy anti-TNF lub w monoterapii.	2b/C	
	Nie został określony zalecany czas trwania terapii lekami z grupy anti-TNF, jednakże w razie potrzeby można rozważyć przedłużenie terapii tymi lekami.	3/C	
ACG 2009 [56]	Indukcja remisji		
	W celu indukcji remisji u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie pomimo odpowiedniego i kompletnego leczenia lekami kortykosteroidowymi lub lekami immunosupresyjnymi zaleca się terapię lekami z grupy anti-TNF (IFX, ADA, CEP).	A	
	Inflixymab (IFX) w połączeniu z azatiopryną lub w monoterapii jest bardziej skuteczny niż azatiopryna w leczeniu chorych na ChLC o umiarkowanej do ciężkiej aktywności, którzy nie wykazali odpowiedzi na terapię mesalazyną lub kortykosteroidami w I linii leczenia.	A	
	Leki z grupy anti-TNF (IFX, ADA, CEP) mogą stanowić alternatywną formę leczenia dla terapii lekami steroidowymi w specjalnych grupach chorych, z przeciwwskazaniami lub nie wyrazili zgody na leczenie kortykosteroidami.	B	
	Natalizumab wykazuje skuteczność w leczeniu chorych na umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postaci ChLC, którzy nie odpowiedzieli lub wykazują brak tolerancji na standardowe leczenie lub terapię anti-TNF.	A	
	W ramach leczenia nieropiejącej przewlekłej przetokowej postaci ChLC zaleca się stosowanie:	C	
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ leków immunosupresyjnych; 		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ IFX. 	A	
	Leczenie podtrzymujące		
	Azatiopryna jest skuteczna w podtrzymaniu remisji, osiągniętej poprzez leczenie IFX, u chorych nieleczonych wcześniej steroidami.	B	
IFX, ADA i CEP wykazują skuteczność w podtrzymaniu remisji u chorych.	A		
WGO 2009 [51]	Indukcja remisji		
	W przypadku braku odpowiedzi na standardowe schematy leczenia w umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC, zaleca się stosowanie IFX podawanego dożylnie, bądź ADA lub CEP podawanego podskórnym.	b/d	
	Leczenie podtrzymujące		
	ADA i CEP należy podawać co 2 lub 4 tygodnie. W przypadku braku optymalnej odpowiedzi, można zwiększyć częstość podawania ADA do 1 raz/tydzień.	b/d	
	W przypadku, gdy leczenie IFX nie daje optymalnych rezultatów wówczas można zwiększyć dawkę z 5 mg/kg do 10 mg/kg lub zmniejszyć odstępy czasowe podawania leku.	b/d	
W przypadku, gdy chory przestanie odpowiadać lub wykazywać tolerancję na terapię lekiem z grupy anti-TNF, wówczas skuteczny może okazać się inny lek wchodzący w skład tej grupy.	b/d		

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne AGA 2013*:

Poziomy rekomendacji:

Wysoki – wysoka lub średnia jakość ogólnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa interwencji; brak lub niewielka niepewność dotycząca pożądanych i niepożądanych efektów leczenia; brak lub niewielka niepewność dotycząca potrzeb i preferencji chorych w zakresie interwencji i jej skutków; brak lub niewielka niepewność dotycząca zbyt dużych kosztów interwencji w porównaniu do oczekiwanych korzyści

Wytyczne BSG 2011:

Poziomy rekomendacji:

Poziom A – rekomendacja oparta na badaniach o sile dowodów na 1 poziomie

Poziom B – rekomendacja oparta na badaniach o sile dowodów na 2 lub 3 poziomie lub na podstawie ekstrapolacji wyników z badań o sile dowodów na 1 poziomie

Poziom C – rekomendacja oparta na badaniach o sile dowodów na 4 poziomie lub na podstawie ekstrapolacji wyników z badań o sile dowodów na 2 lub 3 poziomie

Poziom D – rekomendacja oparta na badaniach o sile dowodów na 5 poziomie lub na podstawie niepokojąco sprzecznych lub niejednoznacznych badań na każdym poziomie

Siła dowodu:

1a – dowody otrzymano z przeglądów systematycznych opartych na homogenicznych badaniach randomizowanych

1b – dowody otrzymano z badań randomizowanych (z wąskim przedziałem ufności wyników) (CI ang. *confidence interval*)

2a – dowody otrzymano z przeglądów systematycznych opartych na homogenicznych badaniach kohortowych.

2b – dowody otrzymano z badań kohortowych (włączając badania randomizowane o niskiej jakości np. w których udział chorych w follow-up wynosił <80%)

3 – dowody otrzymano z homogenicznych badań kliniczno-kontrolnych lub przeglądów systematycznych opartych na tych badaniach

4 – dowody otrzymano z opisów przypadków (lub badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych o niskiej jakości)

5 – dowody otrzymano na podstawie opinii eksperta bez jej oceny krytycznej lub na podstawie aktualnej wiedzy medycznej, stanowiska badacza lub zasad pierwszeństwa

*W dokumencie AGA 2013 nie została przedstawiona interpretacja niskiego poziomu rekomendacji oraz siły dowodów

3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania adalimumabu w leczeniu chorych na ciężką aktywną postać ChLC oraz na ChLC z obecnością przetok

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania adalimumabu w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub u których występują przeciwwskazania medyczne lub działania niepożądane do takiego leczenia oraz u chorych z obecnością przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby:

Rekomendacje dotyczące finansowania adalimumabu:

- ⊗ Rekomendacja NICE z 2010 roku, dotycząca finansowania ADA w leczeniu dorosłych chorych na ciężką aktywną postać ChLC [59];
- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC – australijska agencja oceny technologii medycznych) z 2010 roku, dotycząca finansowania ADA w leczeniu dorosłych chorych na ChLC z obecnością przetok [62];
- ⊗ Rekomendacja *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC – kanadyjski komitet ekspercki ds. leków) z 2007 roku, dotycząca finansowania ADA w leczeniu dorosłych chorych na ciężką do umiarkowanej aktywną postać ChLC [52];
- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) z 2007 roku, dotycząca finansowania ADA w leczeniu dorosłych chorych na umiarkowaną do ciężkiej aktywną postać ChLC oraz chorych z przeprowadzoną kolektomią lub ileostomią z powodu ChLC [61];
- ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2007 roku, dotycząca finansowania ADA w leczeniu dorosłych chorych na ciężką aktywną postać ChLC [63].

Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących stosowania adalimumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, w tym cztery pozytywne, oraz jedną negatywną. Przyczyną wydania negatywnej rekomendacji nie była niepomyślna ocena skuteczności leczenia, ale nie

wykazanie przez producenta wystarczających dowodów potwierdzających opłacalność stosowania terapii. Większość rekomendacji dotyczyła zastosowania adalimumabu w leczeniu ChLC o umiarkowanej do ciężkiej aktywności u dorosłych chorych niewykazujących odpowiedzi na pełne i odpowiednie leczenie kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi, z nietolerancją bądź z przeciwwskazaniami do stosowania powyższego leczenia. W dokumencie opublikowanym przez PBAC w 2010 roku rekomendowano także stosowanie ADA u chorych na ChLC z obecnością przetok.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania adalimumabu w leczeniu chorych na ciężką aktywną postać ChLC oraz na ChLC z obecnością przetok

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Adalimumab		
NICE 2010 [59]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: ADA w ramach zarejestrowanych wskazań jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych z ciężką aktywną postacią ChLC, którzy nie wykazali odpowiedzi na standardowe leczenie (leki immunosupresyjne i/lub leki kortykosteroidowe) lub u których wystąpiła nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia do momentu utraty odpowiedzi na leczenie lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Powód: wyniki oceny skuteczności i kosztów terapii.</p>
PBAC 2010 [62]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest włączenie ADA na listę leków refundowanych w Australii, w leczeniu chorych na złożoną, oporną na leczenie ChLC z obecnością drożnych przetok jelitowo-skórnych lub okołoodbytowych.</p> <p>Powód:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ minimalizacja kosztów leczenia; ⊕ obecność przetok w ChLC może świadczyć o ciężkim nasileniu aktywności choroby, z jednoczesnym niskim wynikiem w skali CDAI (wynik w skali CDAI <300 punktów wyklucza obecnie finansowanie ADA u chorych z ChLC).
CEDAC 2007 [52]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest włączenie ADA na listę leków refundowanych w leczeniu chorych na umiarkowaną do ciężkiej aktywną postać ChLC, którzy mają przeciwwskazania lub nie odpowiedzieli na leczenie mesalazyną, lekami kortykosteroidowymi lub immunosupresyjnymi. W ramach finansowanego wskazania chorzy powinni otrzymać terapię indukcyjną ADA – 160/80 mg w odstępie dwóch tygodni, a następnie w przypadku uzyskania odpowiedzi, terapię podtrzymującą w dawce 40 mg podawaną co 2 tygodnie.</p> <p>Powód:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ADA wykazuje wyższą skuteczność w indukcji i podtrzymaniu remisji, w porównaniu do standardowych schematów leczenia oraz wpływa na poprawę wskaźników jakości życia; ⊕ koszt stosowania ADA jest wyższy w porównaniu ze standardowymi schematami terapii (leki kortykosteroidowe, immunosupresyjne, sulfasalazyna), niemniej jednak jest niższy od kosztu stosowania IFX (innego leku anty-TNF stosowanego w tym wskazaniu);

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych u których nie stwierdzono odpowiedzi na terapię indukcyjną, korzyści z dalszego stosowania leku wydają się być niewielkie; ⊗ z powodu braku randomizowanych badań oceniających wpływ zwiększenia dawki ADA w leczeniu podtrzymującym, nie zaleca się stosowania wyższej dawki niż 40 mg co dwa tygodnie.
PBAC 2007 [61]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest włączenie ADA na listę leków refundowanych w leczeniu chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby (CDAI\geq300) lub u chorych z przeprowadzoną ileostomią lub kolektomią z powodu ChLC.</p> <p>Powód: wynik oceny skuteczności oraz kosztów terapii (koszt stosowania ADA jest niższy w porównaniu z kosztem stosowania IFX w tym samym wskazaniu).</p>
SMC 2007 [63]	Negatywna	<p>Rekomendacja: finansowanie ADA nie jest rekomendowane w Szkocji w leczeniu dorosłych chorych na ciężką aktywną postać ChLC, którzy nie uzyskali odpowiedzi na pełną i prawidłową terapię lekami korynkosteroidowymi i/lub lekami immunosupresyjnymi lub którzy nie wykazują tolerancji, albo mają przeciwwskazania do stosowania tych leków.</p> <p>Powód: w badaniach klinicznych dotyczących analizy skuteczności ADA w indukcji remisji oraz w leczeniu podtrzymującym u chorych na ciężką aktywną postać ChLC wykazano, iż większa liczba chorych osiągnęła i utrzymała remisję w porównaniu z placebo. Negatywna rekomendacja związana jest z nie wykazaniem przez producenta wystarczających dowodów potwierdzających opłacalność stosowania ADA w ww. wskazaniu.</p>

3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na ciężką aktywną postać ChLC oraz na ChLC z obecnością przetok

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument, opublikowany przez polskie organizacje, opisujący aktualne standardy postępowania u dorosłych chorych na ChLC:

- ⊗ Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 roku, dotyczące postępowania z chorym na ChLC [57].

Poniżej przedstawiono informacje zawarte w wytycznych, dotyczące populacji chorych jak najbardziej zbliżonej do populacji docelowej niniejszego raportu tj. dorosłych chorych na ciężką, czynną postać ChLC, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub

działań niepożądanych takiego leczenia, a także chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby.

Według polskich wytycznych wydanych w 2012 roku, głównym celem leczenia ChLC jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenia zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.

Indukcja remisji

W przypadku chorych, u których wykazano steroidooporność, steroidozależność lub nietolerancję steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne lub anti-TNF w monoterapii lub w skojarzeniu. Przedłużone leczenie steroidami oraz stosowanie dawek suboptymalnych nie jest zalecane. U chorych, u których nie zaobserwowano poprawy po terapii steroidami, należy włączyć lek z grupy anti-TNF w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. Natomiast nieskuteczność lub nietolerancja leków immunosupresyjnych jest wskazaniem do zastosowania leków z grupy anti-TNF w monoterapii (IFX, ADA). Infliksymab podaje się dożylnie w dawce 5-10 mg/kg m.c. W leczeniu indukującym remisję stosuje się 3 dawki w 0., 2., oraz 6. tygodniu. Z kolei adalimumab podawany jest podskórnie w dawkach początkowych 160 mg i 80 mg co 2 tygodnie. Leczenie indukujące remisję trwa 12 tygodni. Zarówno infliksymab, jak i adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji w ChLC. Wybór leku zależy przede wszystkim od preferencji chorego.

Leczenie podtrzymujące

Leczeniem alternatywnym dla terapii tiopurynami jest metotreksat lub leki z grupy anti-TNF. Stosowanie leków z grupy anti-TNF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi daje większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia. W świetle dotychczasowych badań leczenie skojarzone do roku czasu jest uznawane za bezpieczne.

Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu trwania terapii anti-TNF. W przypadkach choroby o ciężkim przebiegu, powikłanych lub w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności, kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane. U chorych z ciężkim przebiegiem ChLC, z powikłaniami, w razie nieskuteczności bądź

nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć dalszą terapię anty-TNF w monoterapii.

W terapii podtrzymującej, IFX w dawce 5-10 mg/kg m.c. podawany jest co 8 tygodni, natomiast ADA w dawce 40 mg co 2 tygodnie.

W przypadku pierwotnej nieskuteczności jednego z leków z grupy anty-TNF należy rozważyć leczenie innym lekiem z tej grupy. W razie potwierdzenia wtórnej utraty skuteczności terapii anty-TNF należy w pierwszej kolejności zintensyfikować leczenie dotychczasowym lekiem poprzez zwiększenie dawki (np. infliksymabu z 5 mg/kg m.c. do 10 mg/kg m.c.) lub skrócenie odstępów pomiędzy dawkami (np. adalimumabu z dwóch do jednego tygodnia). W momencie, gdy lek stosowany był w monoterapii powinno się rozważyć wprowadzenie leczenia skojarzonego, jeśli dotąd nie stwierdzano nietolerancji takiej terapii. W przypadku dalszego braku poprawy odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zmianę tego leku na inny, stosowany również w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym.

Leczenie w zależności od lokalizacji zmian chorobowych:

Zalecenia dotyczące leczenia opisane powyżej odnoszą się do wszystkich chorych na ChLC niezależnie od lokalizacji zmian chorobowych. Ponadto, w przypadku występowania zmian w dystalnym odcinku jelita grubego korzystna jest miejscowa terapia uzupełniająca (5-ASA, steroidy). Dodatkowe zalecenia odnoszą się do okołoodbytowej postaci choroby, które zostały opisane poniżej.

Postać okołoodbytowa:

W przypadku braku spodziewanego efektu leczenia, pomimo zastosowania leczenia chirurgicznego łącznie z antybiotykoterapią i tiopurynami, należy włączyć leczenie lekami z grupy anty-TNF. Przed podjęciem terapii biologicznej konieczne jest usunięcie wszystkich zlokalizowanych ognisk zakażenia (drenaż ropni okołoodbytowych). Zarówno infliksymab, jak i adalimumab wykazują zadowalającą skuteczność w leczeniu postaci okołoodbytowej ChLC.

W sytuacji braku skuteczności zastosowanej terapii standardowej u chorych z ciężką postacią ChLC można rozważyć wyłonienie czasowej stomii odbarczającej.

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne powinno być brane pod uwagę na każdym etapie terapii ChLC, szczególnie w razie braku efektów leczenia zachowawczego oraz wystąpienia powikłań. Zmiany w okolicy krętniczno-kątniczej z objawami nawracającej niedrożności oraz zmiany

zlokalizowane w jelicie cienkim z powikłaniami w postaci ropni powinny być leczone chirurgicznie. Preferowane są oszczędzające zabiegi resekcyjne.

Tiopuryny, preparaty anty-TNF i wyjątkowo mesalazyna zmniejszają ryzyko nawrotu po leczeniu operacyjnym. Stosowanie tych leków powinno być uzależnione od ryzyka nawrotu choroby.

3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu chorych na ChLC

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty, opublikowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), opisujące aktualne Rekomendacje Prezesa dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna:

- ⊗ Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (ICD-10 K50)” [49];
- ⊗ Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 85/2012 z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade® (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” [50].

Prezes AOTMiT w 2013 roku, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości wydał pozytywną opinię dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab)” i wydawania go chorym we wskazaniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Podobnie w 2012 roku, zgodnie z opinią Rady, Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do objęcia refundacją produktu leczniczego Remicade® (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, w leczeniu średniej i ciężkiej postaci ChLC, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”.

Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu chorych na ChLC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w ramach leczenia chorych na ChLC

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Decyzja o finansowaniu	Rekomendacja
Prezes AOTMiT 2013 [49]	ADA	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego „leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50).</p> <p>Uzasadnienie: Dowody naukowe wskazują, że adalimumab jest lekiem skutecznym w wywoływaniu poprawy lub remisji u 40-80% chorych z ChLC. Zwiększa możliwość zamknięcia się przetok, zmniejsza liczbę operacji i hospitalizacji. Ponieważ jego skuteczność jest podobna do infliksymabu, powinien być stosowany w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna inhibitorami TNF (infliksymab, adalimumab)”.</p>
Prezes AOTMiT 2012 [50]	IFX	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade® (infliksymab) 100 mg, proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, w leczeniu średniej i ciężkiej postaci ChLC, w ramach proponowanego programu lekowego „leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K50).</p> <p>Uzasadnienie: Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności poszerzającą opcje terapeutyczne biologicznego leczenia ChLC. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach chorych, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Jednocześnie, Prezes Agencji zgadza się z opinią Rady, iż stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym chorych kwalifikowanych do programu.</p>

3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Obecnie leczenie dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna odbywa się na podstawie *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*.

Z uwagi na przedmiot niniejszego opracowania przedstawione zostaną jedynie informacje dotyczące dorosłych chorych.

Lekami stosowanymi w populacji docelowej w programie lekowym są adalimumab oraz infliksymab. Do leczenia w ramach *Programu Lekowego* kwalifikują się dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab (infliksymab, w przypadku leczenia infliksymabem) inhibitorami TNF-alfa, lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych

takiego leczenia, a także chorzy, u których stwierdzono obecność przetok okołodobytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby.

Terapia indukcyjna w ramach *Programu lekowego* trwa 12 tygodni (ADA) oraz 6 tygodni (IFX). Leczenie podtrzymujące w przypadku obu leków powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.

W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację, możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym, dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego–Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu.

Natomiast jeśli po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego, u chorego wystąpi kolejne zaostrzenie choroby, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni (16 tygodni dla infliksymabu) od zakończenia poprzedniej terapii.

W ramach programu lekowego, adalimumab należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym: w pierwszej dawce 160 mg, następnie w drugiej dawce 80 mg po 14 dniach od podania pierwszej dawki. Trzecia i kolejne dawki adalimumabu wynoszą 40 mg i są podawane choremu w 2-tygodniowych odstępach czasowych aż do 12. tygodnia terapii adalimumabem włącznie. W leczeniu podtrzymującym adalimumab podaje się w dawce 40 mg, co 14 dni.

Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji. W leczeniu podtrzymującym należy podawać infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni.

Szczegóły dotyczące tego programu lekowego znajdują się w Załączniku 11.1. Przedstawiono jedynie te części programu, które dotyczą leków stosowanych u dorosłych chorych.

4. Interwencja – adalimumab

Produkt leczniczy Humira® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 8 września 2003 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Ltd. Humira® dostępna jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 40 mg/0,8 ml [8].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) adalimumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: selektywne leki immunosupresyjne; kod ATC: L 04 AB 04 [8].

4.1. Działanie leku

Mechanizm działania adalimumabu polega na tym, iż wiąże się on swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF poprzez blokowanie jego interakcji z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki [8].

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów [8].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt Humira® zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- ⊗ choroba Leśniowskiego-Crohna – w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem i/lub lekiem immunosupresyjnym, lub nie tolerują takiego leczenia, lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych;
- ⊗ choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;
- ⊗ wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- ⊗ reumatoidalne zapalenie stawów;
- ⊗ wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- ⊗ osiowa spondyloartropatia;
- ⊗ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- ⊗ łuszczycowe zapalenie stawów;
- ⊗ łuszczyca [8].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie produktem Humira® powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu danej jednostki chorobowej. Chorzy powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach. Po

odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, chorzy mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira®, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną [8].

W czasie terapii należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego u chorych, np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi [8].

Indukcja remisji

- ⊕ pierwsza dawka adalimumabu wynosi 80 mg i podaje się ją we wstrzyknięciu podskórnym;
- ⊕ druga dawka adalimumabu wynosi 40 mg i podaje się ją po 14 dniach od podania pierwszej dawki [8].

W przypadku gdy istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg – pierwsza dawka oraz 80 mg – druga dawka [8].

Leczenie podtrzymujące

- ⊕ trzecia i kolejne dawki adalimumabu wynoszą 40 mg podawane choremu podskórnym po każdych kolejnych 14 dniach od podania poprzedniej dawki, aż do 12. tygodnia terapii adalimumabem łącznie – u chorych, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg co tydzień [8].

W przypadku, gdy chory przerwał stosowanie produktu Humira®, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć jego podawanie. Doświadczenie związane ze wznowieniem leczenia 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 chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia łącznie. U chorych nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia [8].

W aktualnym *Programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)* zalecane dawkowanie ADA w fazie indukcji remisji wynosi 160 mg – pierwsza dawka oraz 80 mg – druga dawka. Jest ono wyższe względem standardowego, przedstawionego w ChPL, jednakże dopuszczone w przypadku chorych z odpowiednimi wskazaniami

klinicznymi. W Programie lekowym nie została przedstawiona możliwość zmiany dawki w fazie indukcji, a także możliwość zmiany częstości podawania leku w fazie podtrzymania remisji (szczegółowy opis *Programu lekowego* znajduje się w załączniku 11.1).

5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań [37] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [43] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji jak również na podstawie opisu *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna* oraz opinii ekspertów klinicznych.

Na podstawie odnalezionych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych, u chorych na czynną, ciężką postać ChLC, u których wykazano brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub u których występują przeciwwskazania medyczne do standardowego leczenia, lub u których wystąpiły działania niepożądane związane z takim leczeniem, wskazane jest wdrożenie terapii biologicznej lekami z grupy anty-TNF (w szczególności ADA lub IFX). Z kolei w leczeniu chorych na ChLC z obecnością przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby, również zalecaną terapię stanowią leki z grupy anty-TNF, niemniej jednak najczęściej zalecane jest stosowanie IFX.

Powyższe zalecenia odnoszą się zarówno w terapii indukcyjnej jak i w podtrzymaniu remisji u chorych.

Adalimumab otrzymał 4 pozytywne rekomendacje zagraniczne dotyczące finansowania leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby oraz u chorych z obecnością przetok okołoodbytowych, opornych na wcześniejsze leczenie. Ponadto odnaleziono jeden dokument wydany przez AOTMiT opisujący pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® w ramach programu lekowego „*Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab)*” i wydawania go chorym we wskazaniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Obecnie adalimumab jest w Polsce stosowany w ww. opisanym wskazaniu i finansowany w ramach *Programu lekowego leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)* przez maksymalnie rok czasu. W przedstawionym *Programie lekowym* w ramach ww. wskazania finansowany jest również IFX, także przez maksymalnie rok czasu. Ponadto, w przypadku wystąpienia u chorego 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 (16 tygodni dla infliksymabu) od zakończenia poprzedniej terapii.

Celem niniejszego raportu jest ocena długookresowej skuteczności adalimumabu dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata, w celu umożliwienia kontynuacji terapii chorym zakwalifikowanym do *Programu Lekowego*.

Najbardziej uzasadniony wydaje się zatem wybór jako komparatora braku terapii biologicznej po roku skutecznej terapii w ramach *Programu lekowego*. Takie postępowanie odzwierciedla bowiem aktualną praktykę kliniczną. Należy podkreślić, że w przypadku przerwania skutecznej terapii dalsze postępowanie terapeutyczne jest zindywidualizowane i dostosowane do aktywności choroby w momencie zakończenia udziału w *Programie lekowym*. Zgodnie z informacjami odnalezionymi w badaniu retrospektywnym *Waugh 2010* [46], chorzy w momencie przerwania skutecznej terapii IFX, kontynuowali to samo leczenie, które stosowali w skojarzeniu z terapią biologiczną. Wśród leków wymienianych w badaniu, chorzy stosowali azatioprynę (44%), metotreksat (19%), mesalazynę (15%), merkaptopurynę (4%) i/lub budezonid (2%). Ponadto, aż 27% chorych nie stosowało żadnego leczenia po przerwaniu terapii biologicznej. Powyższe badanie wskazuje na znaczną różnorodność

stosowanego leczenia, które dodatkowo może ulegać dynamicznym zmianom przy występowaniu zaostrzeń objawów choroby. W związku z powyższym, niemożliwe jest szczegółowe doprecyzowanie jakie leki standardowo przyjmowane są przez chorego po przerwaniu skutecznego stosowania adalimumabu po roku skutecznej terapii tym lekiem.

Spośród ww. leków mogących stanowić praktykę kliniczną po zakończeniu terapii biologicznego, obecnie w Polsce finansowane w ramach leczenia dorosłych chorych na ChLC są: azatiopryna, budezonid, metotreksat, merkaptopuryna oraz mesalazyna.

Na podstawie przedstawionej w powyższym rozdziale analizy stwierdzono, że komparatorem dla adalimumabu w zdefiniowanej populacji docelowej (dorośli chorzy na ciężką, czynną postać ChLC, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby), stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest **przerwanie leczenia biologicznego po roku skutecznej terapii**.

5.1. Komparator

Biorąc pod uwagę fakt, iż w niniejszej analizie komparatorem dla badanej interwencji jest przerwanie leczenia biologicznego po roku skutecznej terapii, opcjami terapeutycznymi w tej grupie mogą być m.in. takie leki jak: azatiopryna, budezonid, mesalazyna, merkaptopuryna czy metotreksat. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę tych najczęściej stosowanych.

Tabela 7.
Charakterystyka wybranych komparatorów dla adalimumabu

Komparator, kod klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC)	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)
<p>Azatiopryna Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne - inne Kod ATC: L04 AX 01 [6]</p>	<p>08 listopada 1974 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o.</p>	<p>Azatiopryna ma działanie immunosupresyjne. Mechanizm jej działania polega na: uwolnieniu 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn, ewentualnym blokowaniu grup -SH przez alkilację, hamowaniu licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, uszkodzeniu kwasu DNA przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn. Działanie terapeutyczne może wystąpić z opóźnieniem.</p>	<p>W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami) w chorobach o podłożu autoimmunologicznym. Azatioprynę stosuje się gdy występuje oporność lub przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów lub gdy trzeba zastosować kortykosteroidy w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane. Azatioprynę stosuje się również u chorych po przeszczepieniu narządu.</p>	<p>Produkt Azathioprine VIS® w postaci tabletek należy stosować gdy tylko chory jest w stanie przyjmować leki doustnie. Lek stosuje się w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc. Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Jeśli po 3 miesiącach leczenia stan chorego się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie produktu.</p>
<p>Budezonid Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroid do stosowania miejscowego Kod ATC: A07 EA 06 [7]</p>	<p>23 lipca 1999 r. Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB</p>	<p>Budezonid ma działanie przeciwzapalne – hamuje uwalnianie mediatorów reakcji zapalnej oraz hamuje reakcje z udziałem cytokin. Wewnętrzna aktywność budezonidu, mierzona jako powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, jest około 15 razy większa niż prednizolonu.</p>	<p>Choroba Leśniowskiego-Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmująca jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą. Pozostałe wskazania obejmują: chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową oraz chłoniaki niezłośliwe o powolnym przebiegu.</p>	<p>Dawkę produktu Entocort® należy ustalać indywidualnie, zależnie od nasilenia choroby. Zawsze należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Podczas zaostrzenia choroby zalecana dawka dobową wynosi 9 mg raz na dobę. Budezonid należy stosować w tej dawce nie dłużej niż 8 tygodni. Następnie w celu utrzymania remisji zaleca się podawanie w dawce 6 mg raz na dobę. W celu zastąpienia prednizolonu u chorych zależnych od steroidów zaleca się dawkę 6 mg raz na dobę. Po wprowadzeniu do leczenia budezonidu, dawka stosowanego dotychczas prednizolonu powinna być stopniowo zmniejszana. Produkt Entocort® należy zażywać rano, popijając wodą.</p>

Komparator, kod klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC)	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)
<p>Mesalazyna Grupa farnakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach jelit Kod ATC: A07 EC 02 [11]</p>	<p>21 marca 1996 r. Podmiot odpowiedzialny: Ferring GmbH</p>	<p>Mesalazyna jest składnikiem czynnym sulfasalazyny. Farmakologiczne działanie mesalazyny <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> poelga na hamowaniu chemotaksji leukocytów, zmniejszeniu wytwarzania cytokin i leukotrienów oraz usuwaniu wolnych rodników.</p>	<p>Choroba Leśniowskiego-Crohna. Ponadto, w leczeniu łagodnej i umiarkowanej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>	<p>Dawki mesalazyny należy ustalać indywidualnie, do 4 mg na dobę w dawkach podzielonych. U chorych z czynną fazą choroby Crohna, u których nie występuje pożądana reakcja na leczenie, dawką 4 g na dobę w ciągu 6 tygodni, oraz u chorych z chorobą Crohna, u których w czasie leczenia podtrzymującego dawką 4 g na dobę dochodzi do nawrotu aktywności choroby, należy zastosować inne leczenie.</p>
<p>Merkaptopuryna Grupa farnakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe – analogi puryny Kod ATC: L01 BB 02 [9]</p>	<p>5 czerwca 1979 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o.</p>	<p>Merkaptopuryna jest nieaktywnym prolekiem. Jej metabolity hamują syntezę <i>de novo</i> puryny i interkonwersję nukleotydów purynowych. Nukleotydy tioguaniny są również wbudowywane w kwasy nukleinowe co przyczynia się do cytotoksycznego działania leku.</p>	<p>Choroba Leśniowskiego-Crohna. Pozostałe wskazania obejmują: chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, ostrą białaczkę mieloblastyczną lub przewlekłą białaczkę granulocytową.</p>	<p>Produkt leczniczy Mercaptopurinum VIS® podaje się doustnie, po posiłku. W leczeniu ChLC stosuje się dawkę od 1 do 1,5 mg/kg mc na dobę.</p>
<p>Metotreksat Grupa farnakoterapeutyczna: analogi kwasu foliowego Kod ATC: L01 BA 01 [10]</p>	<p>15 czerwca 2010 r. Podmiot odpowiedzialny: Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</p>	<p>Metotreksat zalicza się do antagonistów kwasu foliowego, leków cytotoksycznych określanych jako antymetabolity. Działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianowej i prowadzi do hamowania syntezy DNA.</p>	<p>Czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych, wielostawowe postacie ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz ciężka, oporna na leczenie łuszczyca.</p>	<p>Preparat Metex® powinni przepisywać wyłącznie lekarze świadomi różnorodnych właściwości i mechanizmu działania tego produktu leczniczego, Preparat podaje się raz w tygodniu. Zaleca się podawanie w tym samym dniu każdego tygodnia.</p>

6. Analiza systemu refundacji

Jak wspomniano wcześniej, obecnie w leczeniu dorosłych chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby, w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)*, finansowany jest adalimumab oraz infliksymab. Szczegółowy opis *Programu lekowego* przedstawiono w rozdziale 3.9.5 i 11.1.

Ponadto, spośród leków stosowanych u chorych po przerwaniu terapii biologicznej, finansowane w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*), i wydawane w cenach zryczałtowanych, są m.in.:

- ⊕ azatiopryna – finansowana w ramach wskazań pozarejestrowych (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w *ChPL*);
- ⊕ budezonid – finansowany w ramach leczenia łagodnej lub umiarkowanej postaci ChLC obejmującej jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą;
- ⊕ metotreksat – finansowany w ramach wskazań pozarejestrowych (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w *ChPL*);
- ⊕ merkaptopuryna – finansowana w ramach leczenia chorych na ChLC;
- ⊕ mesalazyna – finansowana w ramach leczenia chorych na ChLC.

Wnioskowanym sposobem finansowania adalimumabu dla chorych w wyżej opisanej populacji jest *Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)* (przedłużenie obecnego czasu terapii adalimumabem do 2 lat).

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania adalimumabu oraz infliksymabu na podstawie *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych*

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r., regulowanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków.

Tabela 8.
Szczegóły dotyczące finansowania adalimumabu oraz infliksymabu ze środków publicznych w Polsce

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Adalimumab	Humira®, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	1050.1, blokery TNF – adalimumab	4 155,84	4 363,63	4 363,63	Bezpłatne
Infliximabum	Inflectra®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	1050.3, blokery TNF - infliksymab	1 584,36	1 663,58	1 508,22	Bezpłatne
	Remicade®, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. a 20 ml		2 113,80	2 219,49	1 508,22	Bezpłatne
	Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.		1 436,40	1 508,22	1 508,22	Bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [31]

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health* (NIH – Narodowe Instytuty Zdrowia, część Ministerstwa Zdrowia i Pomocy Humanitarnej Stanów Zjednoczonych).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), *Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków*, FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLW MiPB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków

(██████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (██) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.3.2, 7.4.2, 7.5.2 i 7.6.2.

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ChLC) oraz interwencji badanej (adalimumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab* (ang. *abstract* – streszczenie), *ti* (ang. *title* – tytuł), *ot* (ang. *original title* – oryginalny tytuł), *kw* (ang. *key word* – słowo kluczowe) i *tn* (ang. *trade name* – nazwa handlowa). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej (adalimumab), nazwy handlowej interwencji badanej (Humira®) oraz populacji (ChLC), w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.6.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne² z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [37]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

⊕ **populacja:**

- ⊗ dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których:
 - ⊗ wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa;
 - ⊗ występują przeciwwskazania medyczne lub objawy nietolerancji takiego leczenia;
- ⊗ dorośli chorzy z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z obecnością przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia choroby;

⊕ **interwencja:** adalimumab o dawkowaniu w wyżej określonej populacji zgodnym z *Programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)* stosowany przez 2 lata;

⊕ **metodyka:** opracowania wtórne badań o okresie obserwacji trwającym 2 lata (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci;

² przeglądy spełniające kryteria Cook [13]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. adalimumab podawany krócej niż przez 2 lata;
- ⊗ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opracowania pogładowe, badania pierwotne, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 155 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 43 publikacje.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (*Kopylov 2014* [81], *Huang 2011* [79] oraz *Oussalah 2010* [83]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

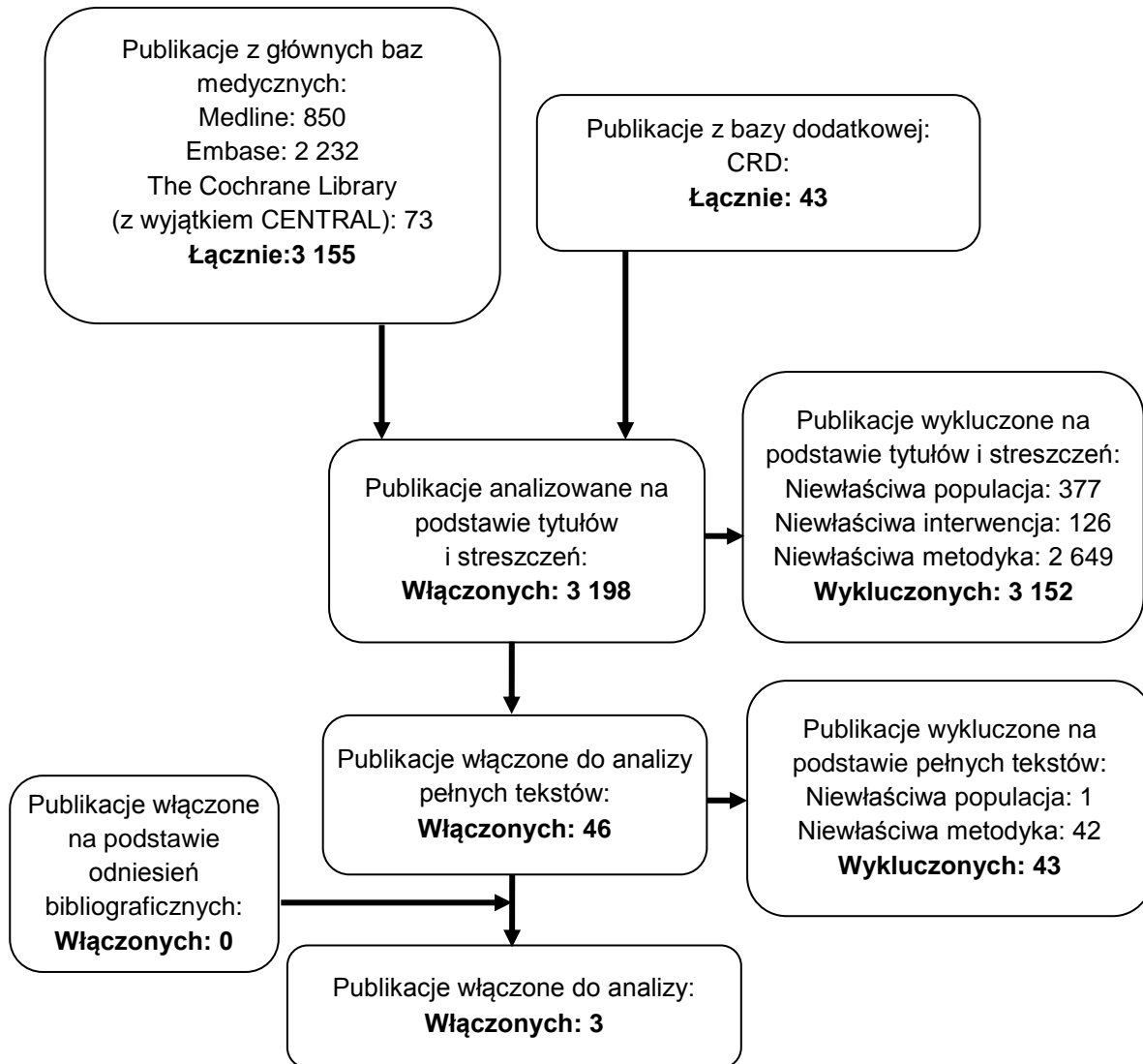
Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 7.9. a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 11.7. Ponieważ w przeglądzie *Kopylov 2014* pomimo włączenia do analizy badania dotyczącego 2-letniego stosowania ADA (*Kestens 2013*), nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu czasu niż 1 rok, opis wyników oraz charakterystyka tego przeglądu zostanie pominięta w dalszej części analizy.

Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w odnalezionych przeglądach bazy medyczne zostały przeszukane do 2010 roku, co wiązało się z pominięciem badań opublikowanych w ostatnich latach. Co więcej, we włączonych przeglądach nie porównywano badanej interwencji z komparatorem.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności

kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.10.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [33]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale poniżej (Rozdział 7.4.2). Szczegółowy opis strategii przedstawiono w powyższym rozdziale (Rozdział 7.3.1).

W bazie The Cochrane Library wykorzystano podział trafień pod względem metodyki (uwzględniono wyłącznie bazę CENTRAL, która zawiera tylko badania pierwotne).

Na stronach EMA i FDA zastosowano czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej (adalimumab) oraz nazwę handlową interwencji badanej (Humira®). Ze względu na bardzo dużą liczbę trafień strategię zawężono do populacji (ChLC). Na stronie *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków oraz URPLW MiPB* zastosowano strategię wykorzystującą jedynie nazwę substancji czynnej (adalimumab) oraz nazwę handlową interwencji badanej (Humira®).

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla adalimumabu stosowanego przez 2 lata w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna lub wpływu przerwania rocznej, skutecznej terapii ADA na dalszy stan kliniczny chorego w ww. wskazaniu. Ze względu na bardzo dużą liczbę trafień dla interwencji badanej wyszukiwanie zawężono do populacji (ChLC).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.6.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań odnalezionych w bazach głównych:

⊕ populacja:

- ⊗ dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których:
 - ⊗ wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa;
 - ⊗ występują przeciwwskazania medyczne lub objawy nietolerancji takiego leczenia;
- ⊗ dorośli chorzy z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z obecnością przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia choroby;

- ⊕ **interwencja:** adalimumab o dawkowaniu w wyżej określonej populacji zgodnym z *Programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)* stosowany przez 2 lata³;

⊕ komparator:

- ⊗ skuteczne stosowanie adalimumabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii i obserwacja chorego (w czasie trwania okresu obserwacji po przerwaniu leczenia, chorzy mogli otrzymywać inny rodzaj terapii⁴);

³ Do analizy włączano badania, w których całkowity czas trwania leczenia ADA (interwencja badana podawana w fazie indukcji oraz podtrzymania remisji) wynosił 24 miesiące +/- 3 miesiące

⁴ Dozwolone było stosowanie u chorych wszystkich terapii (innych niż biologicznych), stosowanych zwyczajowo w praktyce klinicznej, w tym m.in. leków z grupy tiopuryn, leków steroidowych czy metotreksatu

- ⊗ dowolny, w przypadku braku takich badań dla długookresowej skuteczności adalimumabu;
- ⊗ brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy głównej;
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne o okresie obserwacji trwającym 2 lata: badania eksperymentalne oraz obserwacyjne z grupą kontrolną⁵ (ocena skuteczności klinicznej oraz praktycznej i bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji/komparatora⁶), badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w bazach głównych:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci (ponadto, dopuszczano maksymalnie jedno ograniczenie dotyczące populacji chorych, np. brak danych dotyczących ciężkości choroby lub brak danych o występowaniu nietolerancji/przeciwwskazań do stosowania innych form terapii. Do analizy nie włączano badań przy braku informacji lub wystąpieniu niezgodności w odniesieniu do więcej niż jednego szczegółowego kryterium dotyczącego populacji);
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. adalimumab podawany krócej niż przez 2 lata (ponadto, do analizy nie włączano badań, w których nie podano żadnej informacji o dawkowaniu oraz częstotliwości podawania ADA, a także badań w których terapia podtrzymująca podawana była wg schematu niezgodnego z ww. *Programem lekowym* (40 mg co 2 tygodnie). Natomiast zastosowanie u chorych niższej dawki indukcyjnej lub informacja o możliwości eskalacji dawki u części chorych podczas trwania badania stanowiły jedynie ograniczenie w analizie – przyjęcie ww. ograniczenia uzasadnione jest dawkowaniem leku podanym w *ChPL Humira*® opisanym w rozdziale 4.3);

⁵ Do analizy włączano pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną (zarówno eksperymentalnych jak i obserwacyjnych)

⁶ Do analizy włączano badania jednoramienne dla adalimumabu jako interwencji badanej (stosowanie adalimumabu przez co najmniej 2 lata) oraz jako komparatora (skuteczne stosowanie adalimumabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii).

⊕ **komparator:**

- ⊗ niezgodny z założonym, inny niż wyżej wymieniony;
- ⊗ nie dotyczy, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator oraz w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **punkty końcowe:** inne niż wskazano powyżej (do analizy nie włączano badań, w których wyników nie podano w tekście publikacji, a jedynie przedstawiono na wykresach/rycinach. Uznano bowiem, iż odczyt z wykresu/ryciny wykonany przez analityka jest obarczony ryzykiem związanym z jego niedokładnością, przez co może być mniej wiarygodny);
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków, publikacje pierwotne o okresie obserwacji trwającym krócej niż 2 lata, opisy przypadków, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe (EMA, *Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*, FDA i URPLW MiPB). Bazy przeszukano dla opiniowanej interwencji, poszukiwano informacji dotyczącej niezależnej oceny bezpieczeństwa ADA (bez ograniczenia do 2-letniego stosowania badanej interwencji). Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:

⊕ **populacja:**

- ⊗ dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których:
 - ⊗ wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa;
 - ⊗ występują przeciwwskazania medyczne lub objawy nietolerancji takiego leczenia;

- ⊗ dorośli chorzy z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z obecnością przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia choroby;
- ⊗ **interwencja:** adalimumab o dawkowaniu w wyżej określonej populacji zgodnym z *Programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*;
- ⊗ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:** publikacje pełnotekstowe dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;

Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące m.in. farmakokinetyki, farmakodynamiki;
- ⊗ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 182 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 33 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 279 publikacji;
- ⊗ stronę internetową *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych*, w której odnaleziono 2 rekordy;
- ⊗ stronę internetową URPLWMIpB, w której odnaleziono 4 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji.

Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *CHARM+ADHERE* składające się z 2 części:

- ⊕ badanie *CHARM* (publikacja *Colombel 2007* [65]) – randomizowane badanie z grupą kontrolną porównujące ADA (w 2 schematach dawkowania) z placebo – z uwagi na długość okresu obserwacji (1 rok) wyniki z badania *CHARM* nie zostaną przedstawione w niniejszej analizie. Ponieważ publikacja *Colombel 2007* stanowiła główną publikację do badania, została ona włączona do analizy jedynie w celu uzupełnienia opisu metodyki badania;
- ⊕ badanie *ADHERE* (publikacja *Panaccione 2010* [85]) – prospektywne badanie niezaślepienie, będące przedłużeniem badania *CHARM*, dotyczące 2-letniego stosowania ADA u chorych na ChLC o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.

Do analizy włączono również eksperymentalne, jednoramienne badanie *Papamichael 2012* [86] analizujące 2-letnie stosowanie adalimumabu u chorych na ChLC z nawrotem po resekcji jelita.

Ponadto, odnaleziono 3 badania retrospektywne analizujące efektywność i bezpieczeństwo praktyczne 2-letniego stosowania adalimumabu w populacji docelowej:

- ⊕ jednoramienne badanie *Peters 2014* [87];
- ⊕ badanie z grupą kontrolną *Kestens 2013* [80] – do analizy włączono wyniki dla grupy chorych leczonych ADA;
- ⊕ jednoramienne badanie *Palacios 2008* [84] – do analizy włączono wyniki dla grupy chorych z aktywną luminalną postacią choroby.

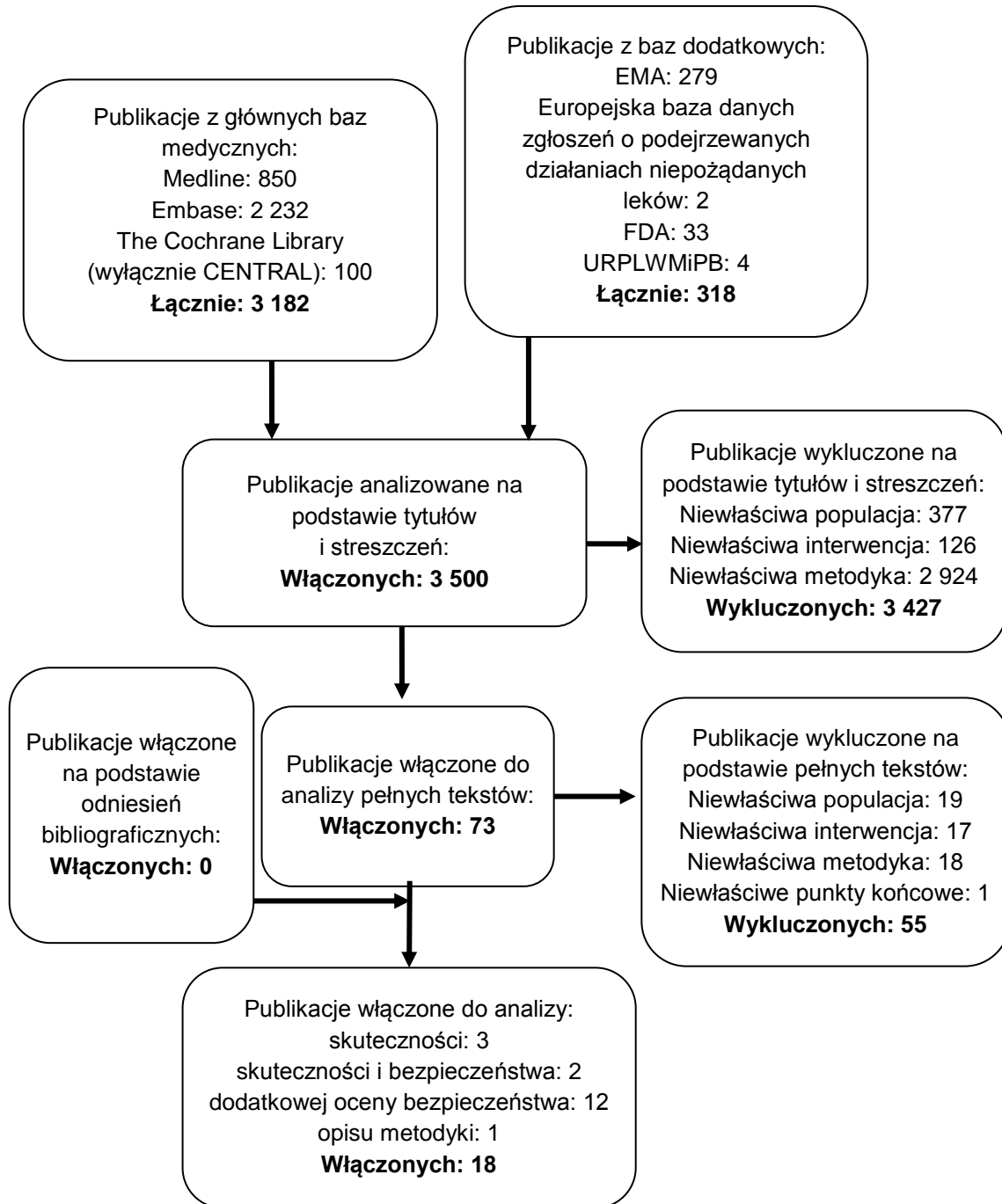
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji pochodzących ze stron EMA, *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz FDA:

- ⊕ 10 doniesień ze strony EMA: *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®* [8] oraz 9 raportów *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii) [67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75];
- ⊕ dane ze strony *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [76];
- ⊕ 1 doniesienie ze strony FDA: dokument zawierający *Charakterystykę Produktu Leczniczego Humira®*, zawierający ostrzeżenia dotyczące stosowania leku [77].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych NIH odnaleziono 1 publikację opisującą trwające, niezakończone badanie kliniczne. Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.2.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.10.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [33]

7.5. III etap przeglądu – opracowania wtórne dla porównania adalimumabu z infliksymabem

W związku z faktem, iż nie odnaleziono badań dla komparatora, oceniających stan kliniczny chorych w okresie obserwacji następującym po przerwaniu terapii adalimumabem stosowanym przez rok (skuteczna terapia), a także biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie w tym samym wskazaniu w ramach tego samego *Programu lekowego* finansowana jest również terapia infliksymabem, podjęto próbę przeprowadzenia analizy dla wpływu przerwania terapii IFX po roku skutecznej terapii jako komparatora. W celu poparcia przedstawionego założenia postanowiono przeprowadzić kolejny etap przeglądu, w którym na podstawie opracowań wtórnych wykonana zostanie analiza porównawcza adalimumabu względem infliksymabu w analizowanym wskazaniu, której celem jest określenie czy adalimumab i infliksymab cechuje porównywalna skuteczność.

Na podstawie wyników analizy przeprowadzonej na tym etapie przeglądu, możliwe będzie wykonanie kolejnego etapu przeglądu, którego celem będzie odnalezienie badań dotyczących oceny wpływu przerwania skutecznej terapii IFX na dalszy stan kliniczny chorego.

7.5.1. Strategia wyszukiwania

W III etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale poniżej (Rozdział 7.5.2). Szczegółowy opis strategii przedstawiono w powyższym rozdziale (Rozdział 7.3.1).

W bazie The Cochrane Library wykorzystano podział trafień pod względem metodyki (uwzględniono wszystkie bazy z wyłączeniem bazy CENTRAL, która zawiera tylko badania pierwotne).

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.5.

7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:**
 - ⊕ dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których:
 - ⊕ wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa;
 - ⊕ występują przeciwwskazania medyczne lub objawy nietolerancji takiego leczenia;
 - ⊕ dorośli chorzy z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z obecnością przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia choroby;
- ⊕ **interwencja:** adalimumab o dawkowaniu w wyżej określonej populacji zgodnym z *Programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*;
- ⊕ **komparator:** infliksymab o dawkowaniu w wyżej określonej populacji zgodnym z *Programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne badań (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:** niezgodny z założonym;

-
- ⊗ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe, badania pierwotne, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.5.3. Badania włączone

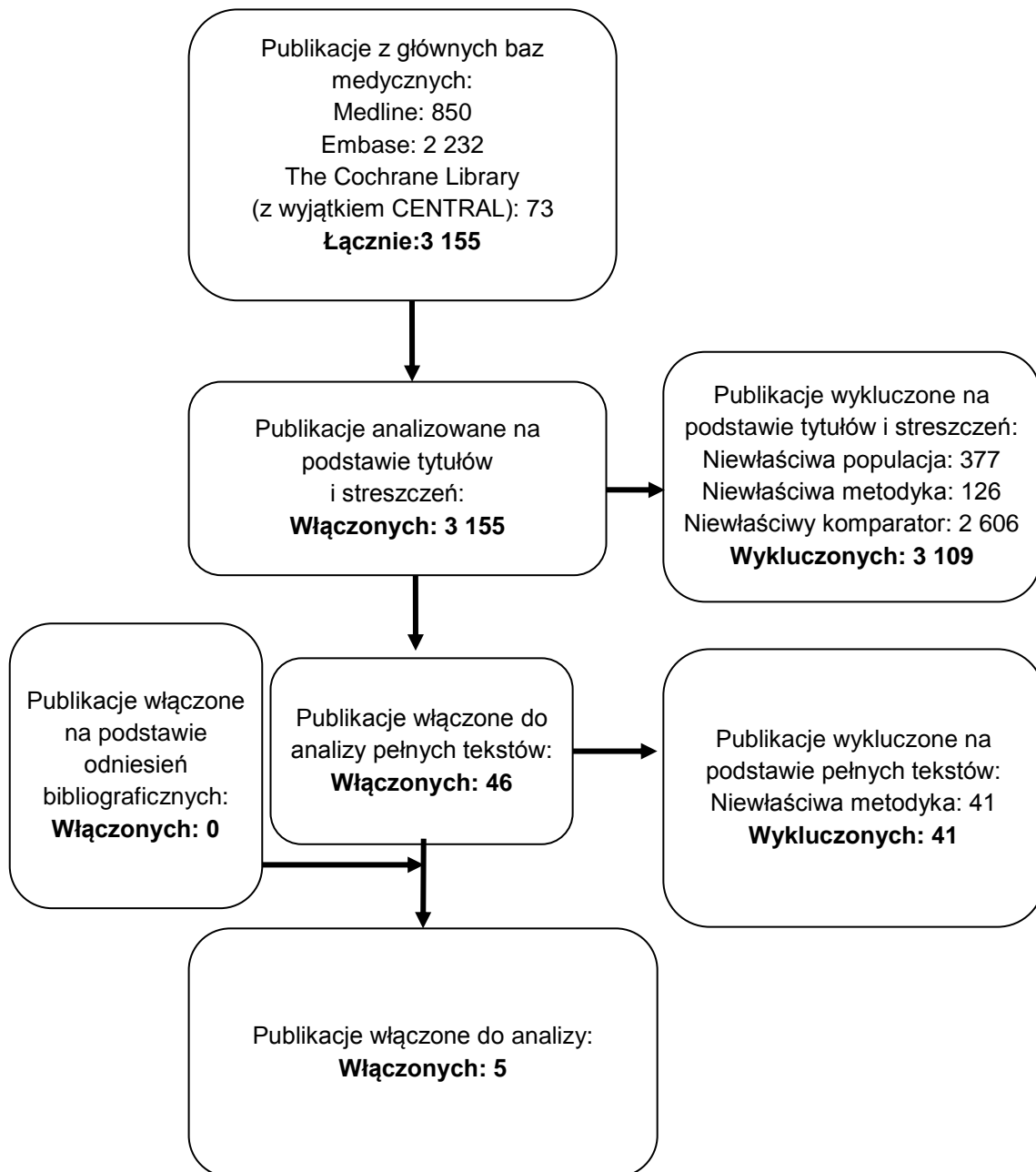
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 155 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych (*Hazlewood 2015* [78], *Singh 2014* [89], *Stidham 2014* [90], *Vogelaar 2009* [91] oraz *Peyrin-Biroulet 2008* [88]) spełniających kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, podane w rozdziale 7.5.2.

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych oraz pełna ich ocena krytyczna przedstawiona została w rozdziale 11.8.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.10.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [33]

7.6. IV etap przeglądu – badania pierwotne dla infliksymabu

We wszystkich opracowaniach odnalezionych w III etapie przeglądu, wykazano porównywalną skuteczność adalimumabu względem infliksymabu zarówno w ocenie skuteczności leku w indukcji jak i w podtrzymaniu remisji u chorych na ChLC. Wnioski z trzech najnowszych przeglądów oparto na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej włączonych badań pierwotnych. Ponadto, wykazano, iż zarówno terapia ADA jak i IFX, prowadzi do poprawy jakości życia u chorych, w odniesieniu do stanu przed rozpoczęciem leczenia. Również w polskich wytycznych klinicznych wydanych przez PUO w 2013 roku [57] odnaleziono informacje, że zarówno IFX, jak i ADA wykazują podobną skuteczność w indukcji i podtrzymaniu remisji u chorych na ChLC.

W związku z powyższym, możliwe było przeprowadzenie kolejnego etapu, którego celem będzie odnalezienie badań dotyczących oceny wpływu przerwania skutecznej terapii IFX na dalszy stan kliniczny chorego.

7.6.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ChLC), interwencji badanej (infliksymab) oraz przerwania terapii. W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Podobnie jak w strategii wyszukiwania dla poprzednich etapów przeglądu, w bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory, kolejno *All fields* i *All text*. Z kolei w bazie Embase zastosowano deskryptory: *ab*, *ti*, *ot*, *kw* i *tn*. Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.5.

7.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:**
 - ⊕ dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których:
 - ⊕ wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa;
 - ⊕ występują przeciwwskazania medyczne lub objawy nietolerancji takiego leczenia;
 - ⊕ dorośli chorzy z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z obecnością przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia choroby;
- ⊕ **interwencja:** skuteczne stosowanie infliksymabu⁷ przez 12 miesięcy (dawkowanie w wyżej określonej populacji zgodnym z *Programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*), a następnie przerwanie tej terapii i obserwacja chorego (w czasie trwania okresu obserwacji po przerwaniu leczenia, chorzy mogli otrzymywać inny rodzaj terapii⁸);
- ⊕ **komparator:**
 - ⊕ dowolny;
 - ⊕ brak, w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy głównej;

⁷ Do analizy włączano również badania analizujące skuteczność ADA i IFX łącznie (decyzję podjęto na podstawie wyniku III etapu przeglądu, w którym biorąc pod uwagę wyniki publikacji wtórnych, wykazano porównywalną skuteczność tych interwencji względem siebie)

⁸ Dozwolone było stosowanie u chorych wszystkich terapii (innych niż biologicznych), stosowanych zwyczajowo w praktyce klinicznej, w tym m.in. leków z grupy tiopuryn, leków steroidowych czy metotreksatu

- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne o okresie obserwacji zawierającym rok terapii biologicznej oraz okres następujący po jej przerwaniu: badania eksperymentalne oraz obserwacyjne z grupą kontrolną⁹ (ocena skuteczności klinicznej oraz praktycznej i bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:** n/d;
- ⊗ **punkty końcowe:** inne niż wskazano powyżej;
- ⊗ **metodyka:** opracowania wtórne, opracowania pogładowe, publikacje pierwotne o okresie obserwacji niezawierającym okresu po przerwaniu rocznej, skutecznej terapii, opisy przypadków, publikacje pełnotekstowe w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.6.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 095 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 prospektywne badania obserwacyjne:

- ⊗ badanie *Dai 2014* [66] analizujące wpływ przerwania skutecznej rocznej terapii infliksymabem u chorych z nieswoistym stanem zapalnym jelit (w tym chorzy na ChLC) na utrzymanie remisji oraz występowanie nawrotów choroby;

⁹ Do analizy włączano pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną (zarówno eksperymentalnych jak i obserwacyjnych)

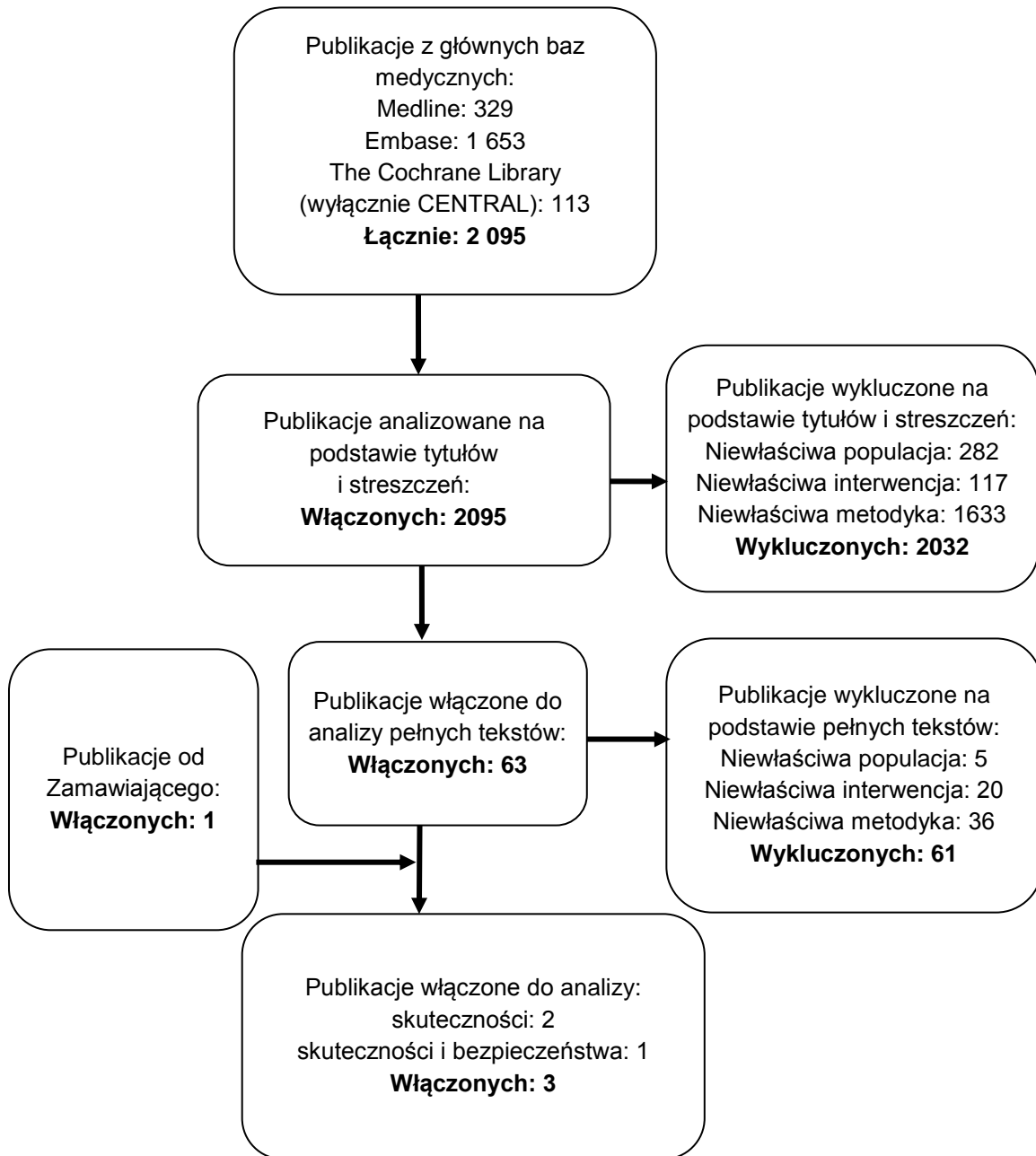
- ⊗ badanie *Molnar 2013* [82] analizujące wpływ przerwania skutecznej rocznej terapii adalimumabem lub infliksymabem u chorych na ciężką, aktywną postać ChLC na występowanie nawrotów choroby.

Charakterystyka powyższych badań zostanie przedstawiona razem z badaniami oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo odnalezionymi w II etapie przeglądu w rozdziale 7.10. Wyniki natomiast, zostaną zaprezentowane w rozdziałach 7.12 oraz 7.14.

Do analizy włączono również 1 badanie ankietowe przeprowadzone na zlecenie Zamawiającego [27]. Ponieważ wyniki badania nie zostały opublikowane, natomiast dostępne dane umożliwiają jedynie przedstawienie jego ograniczonej metodyki, zostało ono włączone w ramach dodatkowej analizy skuteczności w rozdziale 7.12.4. Metodykę badania oraz charakterystykę chorych uczestniczących w badaniu, zaprezentowano w załączniku (rozdział 11.3).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 4). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.10.

Rysunek 4.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – IV etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [33]

7.7. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [13]. W załączniku 11.11 (Tabela 49) przedstawiono opis kryteriów.

Badani eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [22]. Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale* – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych) [47], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [34]. W załączniku 11.11 przedstawiono wzory skali (Tabela 50, Tabela 51, Tabela 52).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [17] (Tabela 53 w załączniku 11.11).

7.8. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013.

Ponieważ na podstawie analizowanych badań niemożliwe było wykonanie analizy statystycznej dla interwencji badanej względem komparatora, w poniższej analizie przedstawiono wyniki zawarte w poszczególnych publikacjach dotyczące liczby chorych, u których raportowano wystąpienie określonego punktu końcowego oraz parametry ciągłe (mediana) z IQR. Ponadto, przedstawiono również podane w publikacjach wyniki dla parametru względnego ilorazu szans (**OR** ang. *odds ratio*), ryzyka względnego (RR, ang. *risk ratio*) oraz hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)¹⁰ wraz z 95% przedziałami ufności.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

¹⁰ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Tabela 9.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji

7.9. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Kopylov 2014* [81], *Huang 2011* [79] oraz *Oussalah 2010* [83]. Poniżej przedstawiony zostanie opis 2 włączonych przeglądów – *Huang 2011* oraz *Oussalah 2010*. Odnaleziony przegląd *Kopylov 2014* pomimo iż spełnia kryteria włączenia (do jego analizy włączono badanie, w którym oceniano 2-letnie stosowanie ADA – badanie *Kestens 2013*), nie zawiera wyników dla okresu obserwacji powyżej 1 roku.

Celem obu włączonych przeglądów (*Huang 2011* oraz *Oussalah 2010*) była ocena bezpieczeństwa i skuteczności leków z grupy anty-TNF. W przeglądzie *Huang 2011* oceniano wyłącznie adalimumab, natomiast w przeglądzie *Oussalah 2010* oceniano terapię ADA, IFX oraz CEP. Populację badań włączonych do przeglądu *Huang 2011* stanowili dorośli chorzy na ChLC, z kolei w przeglądzie *Oussalah 2010* włączano badania dotyczące dzieci i dorosłych chorych na ChLC lub na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Wyniki natomiast podano odrębnie w zależności od wieku i wskazania.

Przegląd *Oussalah 2010* spełnia 4 na 5 (brak oceny krytycznej włączonych badań) kryteriów systematyczności Cook, podczas gdy przegląd *Huang 2011* spełnia wszystkie z nich. Dwuletnie stosowanie adalimumabu w obu włączonych przeglądach zostało ocenione na podstawie 1 badania randomizowanego, przedłużonego o obserwacyjną fazę *follow-up* (badanie *CHARM+ADHERE*). W przeglądzie *Huang 2011* przedstawiono jedynie dane zawarte w 1 publikacji do tego badania (*Panaccione 2010* [85]), natomiast w przeglądzie *Oussalah 2010*, 2-letnie wyniki przedstawiono na podstawie 7 publikacji. Należy jednak podkreślić, iż 7 publikacji omawianych w przeglądzie *Oussalah 2010* nie zostało uwzględnionych w niniejszej analizie z uwagi na niespełnienie odpowiednich kryteriów interwencji określonych w rozdziale 7.4.2 (wyniki podane dla wszystkich chorych łącznie bez podziału na chorych przyjmujących ADA co tydzień oraz przyjmujących ADA co drugi tydzień).

Na podstawie przedstawionych wyników stwierdzono, że adalimumab jest zarówno bezpieczny jak i skuteczny w indukcji i podtrzymaniu remisji w ChLC w dwuletnim okresie

leczenia, a także przyczynia się do poprawy jakości życia chorych. W przeglądzie *Huang 2011* po 116 tygodniach stosowania ADA odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie wynosił około 63%, natomiast remisję uzyskało około 50% chorych (wynik dla podgrupy ADA eow). Natomiast w przeglądzie *Oussalah 2010* po 116 tygodniach leczenia – odsetek remisji u chorych wynosił 67-72%, u 27% chorych stwierdzono uzyskanie remisji wolnej od stosowania leków steroidowych. Pomimo iż w obu opracowaniach bazowano na tym samym badaniu, przedstawione wyniki pochodziły z różnych publikacji, w których w odmienny sposób analizowano populacje (analizy podgrup). Uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia analizowano za pomocą kwestionariusza pozwalającego ocenić jakość życia w nieswoistych zapaleniach jelit (IBDQ, ang. *inflammatory bowel disease questionnaire*) osiągnęło 60-64% chorych, a liczba hospitalizacji w przeliczeniu na osoborok była równa 0,12. Z kolei wyleczenie przetok raportowano u 31% chorych.

Szczegółową charakterystykę 2 włączonych przeglądów systematycznych, w których przedstawiono wyniki dotyczące 2-letniego stosowania ADA i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 11.7.

7.10. Włączone badania pierwotne

7.10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono ogółem 7 badań, w tym 5 badań w ramach oceny 2-letniego stosowania adalimumabu oraz 2 badania dla komparatora, odnalezione w IV etapie przeglądu systematycznego.

Spośród badań włączonych do oceny interwencji badanej odnaleziono 2 badania eksperymentalne (badanie *CHARM+ADHERE* – publikacja *Panaccione 2012* [85] oraz jednoramienne badanie *Papamichael 2012* [86]), a także 3 badania obserwacyjne, retrospektywne (jednoramienne badania: *Peters 2014* [87], *Palacios 2008* [84], oraz badanie z grupą kontrolną: *Kestens 2013* [80]). Badanie *ADHERE* składało się z dwóch etapów: rocznego badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego, porównującego adalimumab względem placebo (badanie *CHARM*) oraz wieloletniego, prospektywnego, niezaślepionego przedłużenia badania (badanie *ADHERE*). W celu oceny 2-letniego stosowania adalimumabu, ze wszystkich publikacji do tego badania, do analizy włączono publikację *Panaccione 2010*, natomiast w celu uzupełnienia opisu metodyki, włączono również publikację główną do badania *CHARM* – publikacja *Colombel 2007* [65]).

W badaniu *CHARM+ADHERE* oraz *Kestens 2013* podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie *ADHERE* zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, natomiast badanie *Kestens 2013* zakwalifikowano do kategorii IIID. W przypadku pozostałych badań kwalifikacja ta nie była możliwa ze względu na brak odpowiedniej kategorii (badania jednoramienne).

Wiarygodność badania *ADHERE* oceniono za pomocą skali Jadad na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. Wiarygodność publikacji *Kestens 2013* oceniono w skali NOS, którą wykorzystuje się do oceny badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (ocenie poddano kategorie „dobór próby”, „porównywalność” oraz „punkt końcowy”). Analizowane badanie otrzymało maksymalną liczbę gwiazdek we wszystkich kategoriach. Pozostałe badania: *Peters 2014*, *Papamichael 2012* oraz *Palacios 2008* oceniono na podstawie skali NICE, którą wykorzystuje się do oceny badań jednoramiennych. Badanie *Peters 2014* otrzymało maksymalną liczbę punktów. Natomiast badanie *Palacios 2008* otrzymało 6 na 8 możliwych do uzyskania punktów (badanie przeprowadzono w jednym ośrodku oraz nie przedstawiono kryteriów wykluczenia chorych z badania). Tyle samo punktów otrzymało badanie

Papamichael 2012 (punkty odjęto za przeprowadzenie badania w jednym ośrodku oraz za brak informacji o kolejnym włączaniu chorych).

Badanie *ADHERE* było sponsorowane przez Abbott Laboratories oraz było przeprowadzone w 92 ośrodkach w Europie, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii oraz Południowej Afryce. Badanie *Papamichael 2012* zostało przeprowadzone w 1 ośrodku znajdującym się w Grecji. Badania *Peters 2014* oraz *Kestens 2013* przeprowadzono odpowiednio w 18 oraz w 6 ośrodkach w Holandii. Badanie *Palacios 2008* przeprowadzono natomiast w 1 ośrodku w Hiszpanii.

W badaniu *ADHERE* w celu indukcji remisji w grupie badanej podawano adalimumab w pojedynczej dawce początkowej 80 mg s.c., następnie w pojedynczej dawce 40 mg s.c. w 2. tygodniu badania. Z kolei w badaniach *Peters 2014*, *Papamichael 2012* oraz *Palacios 2008* w celu indukcji remisji podawano adalimumab s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu. W badaniu *Kestens 2013* nie podano dokładnej informacji dotyczącej schematu dawkowania oraz wielkości dawek ADA stosowanych w fazie indukcji remisji choroby.

We wszystkich badaniach w podtrzymaniu remisji, adalimumab podawano w dawce 40 mg s.c. W badaniu *ADHERE* adalimumab podawano co tydzień lub co drugi tydzień (ADA eow) począwszy od 4. do 56. tygodnia (faza zaślepienia), a następnie do 116. tygodnia badania (faza niezaślepienia). W grupie kontrolnej podawano placebo. W niniejszej analizie, uwzględniono jedynie dane dla grupy ADA eow. W pozostałych badaniach, ADA w fazie podtrzymania remisji podawano co drugi tydzień, dozwolona była natomiast, w czasie trwania badania eskalacja dawki. W badaniu *Kestens 2013* zmiany dawkowania leku wymagało 25% chorych. W badaniach *Peters 2014* oraz *Papamichael 2012* zwiększono częstość podawania leku odpowiednio u 40% i u blisko 27% chorych.

Wszystkie badania przeprowadzone były z udziałem chorych na aktywną postać ChLC. W badaniu *ADHERE* obecność przetok odnotowano u 12% chorych. Z kolei w badaniach *Papamichael 2012*, *Peters 2014*, *Kestens 2013* oraz *Palacios 2008* określono, iż chorych z penetrującą (przetokową) manifestacją choroby było odpowiednio: 33%, 23%, 16% oraz 38%.

Największą populację chorych analizowano w badaniu *Peters 2014* – 438 chorych. W badaniu *ADHERE* grupę chorych, którym podawano ADA w fazie podtrzymania remisji co 2 tygodnie przez okres 2 lat, stanowiło 260 chorych. W badaniach *Kestens 2013*, *Papamichael 2012* oraz *Palacios 2008* liczebność grup włączonych do analizy wynosiła

odpowiednio 100 (chorzy leczeni ADA), 15 (chorzy z nawrotem po przeprowadzonym zabiegu resekcji, którzy wykazali brak tolerancji na leczenie azatiopryną lub IFX) oraz 16 chorych (chorzy z luminalną postacią choroby).

Okres obserwacji w badaniach: *Papamichael 2012* oraz *Kestens 2013* wynosił 2 lata (24 mies.). W badaniu *ADHERE* okres obserwacji wynosił 116 tygodni (27 miesięcy). Mediana okresu obserwacji w badaniu *Peters 2014* wynosiła 2 lata, a w badaniu *Palacios 2008* – 12,6 miesięcy u 16 chorych z luminalną postacią choroby. W obydwóch badaniach: *Peters 2014* oraz *Palacios 2008*, podano natomiast estymowane wyniki dla 24-miesięcznego czasu leczenia, co stanowiło podstawę do włączenia ich do analizy

W badaniu *Papamichael 2012*, podano informację, iż odsetek chorych leczonych uprzednio infliksymabem wynosił od 53%–73% (20% chorych leczono IFX przed terapią ADA, 53% chorych leczono IFX po leczeniu chirurgicznym – nie podano jednak informacji czy byli to ci sami chorzy). W badaniu *ADHERE* leki z grupy anty-TNF wcześniej stosowało – 51% chorych. Większość chorych w badaniach *Peters 2014* i *Palacios 2008* była uprzednio leczona IFX (odpowiednio 62% oraz 95,5%), a główne powody przerwania tego leczenia były związane z utratą odpowiedzi na leczenie lub z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Chorzy z badania *Kestens 2013* nie stosowali wcześniej leków z grupy anty-TNF.

Leczenie skojarzone z immunomodulatorami (w tym przeważnie prednizon w skojarzeniu z klemastyną przeciwhistaminową) podawano u 33% chorych w badaniu *Kestens 2013*. W badaniu *Peters 2014* leczenie skojarzone: z tiopurynami (azatiopryna/ 6-merkaptopuryna/ 6-tioguanina) podawano u 33% chorych, z lekami steroidowymi (prednizon/budezonid) – u 34% chorych, z metotreksatem – u 12% chorych. Leczenie skojarzone w tym badaniu mogło stanowić kontynuację wcześniejszej terapii, rozpoczynać się w pierwszych 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii biologicznej lub po tym czasie. W badaniu *Palacios 2008* leczonych w skojarzeniu z immunosupresantami było 82% chorych, a w badaniu *ADHERE* wszyscy chorzy mogli przyjmować leczenie skojarzone z kortykosteroidami przez cały okres trwania badania. Jedynie w badaniu *Papamichael 2012* wprowadzenie leczenia skojarzonego nie było dozwolone.

Ponadto, do analizy dla komparatorów włączono 2 obserwacyjne, prospektywne badania jednoramienne: badanie *Dai 2014* [66] oceniające IFX w populacji chorych na ChLC oraz badanie *Molnar 2013* [82] oceniające IFX i ADA (wyniki podane łącznie) w populacji chorych na ChLC. Celem badań była ocena wpływu przerwania skutecznej terapii biologicznej na dalszy stan kliniczny chorego.

Obu badań nie można było ocenić wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii (klasyfikacja wg AOTMiT) ze względu na brak odpowiedniej kategorii (badania jednoramienne). Wiarygodność tych publikacji oceniono w skali NICE. Badanie *Molnar 2013* otrzymało 7 na 8 punktów, z powodu braku przedstawienia kryteriów wykluczenia chorych z badania, natomiast *Dai 2014* otrzymało 5 punktów przez wzgląd na przeprowadzenie badania w jednym ośrodku, brak informacji o kolejnym włączaniu chorych oraz nieprzedstawienie kryteriów wykluczenia chorych z badania. Badanie *Molnar 2013* zostało przeprowadzone w 5 ośrodkach na Węgrzech.

Badanie *Molnar 2013* było przeprowadzone z udziałem chorych na ChLC (w tym u 48% chorych występowały przetoki), z kolei w badaniu *Dai 2014* populację stanowili chorzy na ChLC (w tym 32% chorych z penetrującą manifestacją choroby) oraz WZJG (wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Dane dla grupy chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zostały przedstawione, ponieważ nie było to celem niniejszej analizy. W obu badaniach okres obserwacji wynosił 24 miesiące (w pierwszym roku chorzy stosowali terapię biologiczną, natomiast przez kolejny rok obserwowano stan kliniczny chorego po przerwaniu skutecznej terapii). Wcześniej leczenie biologiczne przyjmowało – blisko 16% chorych biorących udział w badaniu *Dai 2014* oraz blisko 21% chorych w badaniu *Molnar 2013*.

Liczebność grup w obu badaniach była zbliżona i wyniosła odpowiednio: w badaniu *Molnar 2013* – 121 chorych, a w badaniu *Dai 2014* – 109 chorych.

W badaniu *Dai 2014* w leczeniu chorych na ChLC stosowano infliksymab podawany przez 1 rok zgodnie z chińskimi zaleceniami (ang. *Consensus Statement on Diagnoses and Treatment of IBD in China*). Natomiast w badaniu *Molnar 2013*, terapię biologiczną stosowano przez rok po indukcji remisji (według węgierskich krajowych wytycznych): adalimumab – u 34 chorych, infliksymab – u 87 chorych. Wyniki w badaniu *Molnar 2013* podano dla obu interwencji łącznie. W żadnym z obu badań nie podano szczegółowych informacji dotyczących schematu dawkowania leków (podano jednak informacje o stosowaniu leków wg miejscowych standardów). Niemniej jednak, ponieważ głównym celem analizy na tym etapie jest ocena stanu klinicznego chorego po przerwaniu terapii, a skuteczność samej terapii, uznano że brak pełnych danych nie jest powodem wykluczenia badań.

W badaniu *Dai 2014*, leczenie skojarzone z kortykosteroidami podawano – u blisko 61%, natomiast z azatiopryną – u 41% chorych. W przypadku badania *Molnar 2013* leczonych w skojarzeniu z kortykosteroidami było 60% chorych, a z tiopurynami – 85% chorych.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 11.9).

Tabela 10.
Charakterystyka badań włączonych do analizy dla interwencji badanej

Badania	<i>CHARM+ADHERE</i> (publikacje <i>Panaccione 2010, Colombel 2007</i>)	<i>Peters 2014</i>	<i>Kestens 2013</i>	<i>Papamichael 2012</i>	<i>Palacios 2008</i>
Metodyka	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe [^]	Retrospektywne, jednoramienne, kohortowe, wieloośrodkowe	Retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe ^{^^}	Prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, jednoośrodkowe ^{^^^}	Retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe ^{^^^}
Okres obserwacji (mediana)	Okres obserwacji wynosił 116 tygodni (27 mies.), w tym: ⊗ badanie <i>CHARM</i> – 56 tygodni (faza zaślepienia); ⊗ badanie <i>ADHERE</i> – 60 tygodni (faza niez zaślepienia)	Mediana okresu obserwacji wynosiła 2 lata (24 mies.)	Czas trwania okresu obserwacji: 2 lata (24 mies.)	Czas trwania okresu obserwacji: 2 lata (24 mies.)	Mediana okresu obserwacji wynosiła: ⊗ 12,6 miesięcy (IQR 4,6; 19,4) u 13 chorych z postacią luminalną choroby; ⊗ 15,2 miesiąca (IQR 11,7; 19,4) u 5 chorych z aktywną przetokową postacią choroby
Liczba chorych	⊗ populacja docelowa (ADA eow): N=260	⊗ populacja ogółem: N= 438.	⊗ populacja ogółem: N=200; ⊗ populacja docelowa: N=100.	⊗ populacja ogółem: N=23; ⊗ populacja docelowa: N=15.	⊗ populacja ogółem: N=22; ⊗ populacja docelowa: 16.

Badania	<i>CHARM+ADHERE</i> (publikacje <i>Panaccione 2010, Colombel 2007</i>)	<i>Peters 2014</i>	<i>Kestens 2013</i>	<i>Papamichael 2012</i>	<i>Palacios 2008</i>
Interwencja badana	<p><u>Indukcja remisji:</u> ADA s.c. w pojedynczej dawce początkowej 80 mg, następnie w pojedynczej dawce 40 mg w 2. tygodniu badania.</p> <p><u>Podtrzymanie remisji (po randomizacji):</u> ADA s.c. w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień od 4. tygodnia badania do 56 tygodni (faza zaślepienia), a następnie do 116. tygodnia badania (faza niez zaślepienia).</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u> Wszyscy chorzy mogli przyjmować terapię kortykosteroidami przez cały czas trwania badania.</p>	<p><u>Indukcja remisji:</u> ADA s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu.</p> <p><u>Podtrzymanie remisji:</u> ADA s.c. w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień.</p> <p><u>Leczenie skojarzone:</u> Większość chorych była leczona w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ tiopurynami (azatiopryna/6-merkaptopuryna/6-tioguanina); ⊗ lekami steroidowymi (prednizon/ budezonid) lub ⊗ metotreksatem. 	<p><u>Indukcja remisji</u> ADA s.c. (w badaniu nie podano schematu dawkowania oraz wielkości dawek).</p> <p><u>Podtrzymanie remisji</u> ADA s.c. – schemat dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 89% chorych otrzymywało ADA co drugi tydzień; ⊗ 9% chorych otrzymywało ADA w odstępach cotygodniowych; ⊗ u 2% chorych niemożliwe było określenie schematu dawkowania ADA. <p><u>Leczenie skojarzone</u> 33% chorych było leczonych w skojarzeniu z immunomodulatorami (w tym przeważnie prednizon w skojarzeniu z kleamstyną przeciwhistaminową).</p>	<p><u>Indukcja remisji:</u> ADA s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu.</p> <p><u>Podtrzymanie remisji:</u> ADA s.c. w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień.</p> <p><u>Leczenie skojarzone:</u> Nie dozwolone było wprowadzenie leczenia skojarzonego.</p>	<p><u>Indukcja remisji:</u> ADA s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu.</p> <p><u>Podtrzymanie remisji:</u> Chorym, którzy odpowiedzieli na terapię, podawano ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie.</p> <p><u>Leczenie skojarzone:</u> Większość chorych była leczona w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi.</p>
Interwencja kontrolna	Placebo	brak	IFX	brak	brak
Skala Jadad/ Skala NOS/ Skala NICE	Skala Jadad: 4/5	Skala NICE: 8/8	Skala NOS: ⊗ dobór próby: ****, ⊗ porównywalność: **, ⊗ punkt końcowy: ***.	Skala NICE: 6/8	Skala NICE: 6/8

Badania	<i>CHARM+ADHERE</i> (publikacje <i>Panaccione 2010, Colombel 2007</i>)	<i>Peters 2014</i>	<i>Kestens 2013</i>	<i>Papamichael 2012</i>	<i>Palacios 2008</i>
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	Nieemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMiT	IIID	Nieemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMiT	Nieemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMiT
Sponsor	Abbott Laboratories (Abbott Park, IL)	brak	brak	brak	b/d
Liczba ośrodków	92 ośrodki (Europa, Stany Zjednoczone, Kanada, Australia oraz Południowa Afryka)	18 (Północna Holandia)	6 (Holandia)	1 (Grecja)	1 (Hiszpania)
Podejście do testowanej hipotezy	<i>superiority</i>	n/d	<i>superiority</i>	n/d	n/d

[^]przedstawiono jedynie informacje dotyczące pojedynczego ramienia z badania, w którym interwencją był ADA eow

^{^^} przedstawiono jedynie informacje dotyczące pojedynczego ramienia z badania, w którym interwencją był ADA

^{^^^} przedstawiono jedynie informacje dotyczące podgrupy chorych z nawrotem po przeprowadzonym zabiegu resekcji, którzy wykazali brak tolerancji na leczenie azatiopryną lub IFX

^{^^^} przedstawiono jedynie informacje dotyczące podgrupy chorych z luminalną postacią choroby

Tabela 11
Charakterystyka badań włączonych dla komparatora

Badania	<i>Dai 2014</i>	<i>Molnar 2013</i>
Metodyka	Prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednośrodkowe	Prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wielośrodkowe
Okres obserwacji	Czas trwania okresu obserwacji: 24 miesiące, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 12 miesięcy – okres leczenia IFX; ⊗ 12 miesięcy – okres obserwacji po zakończeniu rocznego stosowania IFX. 	Czas trwania okresu obserwacji: 24 miesiące, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 12 miesięcy – okres leczenia ADA/IFX; ⊗ 12 miesięcy – okres obserwacji po zakończeniu rocznego stosowania ADA/IFX.
Liczba chorych	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ populacja ogółem: N=216; ⊗ populacja docelowa: N=109. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ populacja ogółem: N= 121; ⊗ populacja docelowa: N=121.
Interwencja badana	IFX podawany przez 1 rok zgodnie z chińskimi zaleceniami (ang. <i>Consensus Statement on Diagnoses and Treatment of IBD in China</i>). Chorzy uprzednio leczeni IFX otrzymali ostatnią dawkę infliksymabu na co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem rocznej terapii. <u>Leczenie skojarzone:</u> Większość chorych była leczona w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kortykosteroidami i/lub ⊗ azatiopryną. 	<u>Leczenie podtrzymujące:</u> Terapia biologiczna (ADA lub IFX) ^{^^} stosowana przez rok po indukcji remisji (według węgierskich krajowych wytycznych): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ adalimumab stosowany u 34 chorych; ⊗ infliksymab stosowany u 87 chorych. <u>Leczenie skojarzone:</u> Większość chorych była leczona w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kortykosteroidami i/lub ⊗ tiopurynami.
Interwencja kontrolna	brak	brak
Skala NICE	Skala NICE: 5/8	Skala NICE: 7/8
Klasyfikacja AOTMiT	Niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMiT	
Sponsor	brak	b/d
Liczba ośrodków	1 (Chiny)	5 (Węgry)
Podejście do testowania hipotezy	n/d	n/d

[^]przedstawiono jedynie informacje dotyczące chorych na ChLC

^{^^}wyniki w publikacji *Molnar 2013* podano łącznie

7.10.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa 2-letniego stosowania adalimumabu. Dodatkowo, w ramach wykonania porównania z wybranym komparatorem postanowiono przedstawić wyniki z włączonych badań, w których oceniano wpływ przerwania skutecznej terapii biologicznej (ADA lub IFX) na dalszy stan kliniczny chorego.

W przypadku badań eksperymentalnych dotyczących 2-letniego stosowania adalimumabu (badanie *ADHERE* oraz *Papamichael 2012*) przedstawiono wyniki w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ uzyskanie remisji (remisja kliniczna + remisja serologiczna);
- ⊕ uzyskanie remisji klinicznej;
- ⊕ uzyskanie odpowiedzi klinicznej;
- ⊕ uzyskanie remisji serologicznej;
- ⊕ uzyskanie odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ gojenie błony śluzowej;
- ⊕ niepowodzenie leczenia;
- ⊕ częstość hospitalizacji;
- ⊕ uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia (IBDQ \geq 170);
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

W ramach badań obserwacyjnych dotyczących 2-letniego stosowania adalimumabu (badanie *Peters 2014*, *Kestens 2013* oraz *Palacios 2008*) przedstawiono wyniki dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ uzyskanie odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ uzyskanie odpowiedzi na leczenie bez konieczności przyjmowania steroidów;
- ⊕ częstość hospitalizacji;
- ⊕ częstość przyjmowania steroidów;
- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Ponadto, do analizy badań dla komparatora (dotyczących wpływu przerwania skutecznej terapii biologicznej (ADA lub IFX) na dalszy stan kliniczny chorego), włączono wyniki dla

punktów końcowych analizowanych na podstawie 2 badań obserwacyjnych (badanie *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*):

- ⊕ punkty końcowe oceniane po roku stosowania leków z grupy anty-TNF:
 - ⊗ uzyskanie remisji (remisja kliniczna + gojenie błony śluzowej);
 - ⊗ uzyskanie remisji klinicznej;
 - ⊗ gojenie błony śluzowej;
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ punkty końcowe ocenianie w kolejnym roku po zakończeniu terapii:
 - ⊗ częstość występowania nawrotu klinicznego;
 - ⊗ czas do nawrotu klinicznego;
 - ⊗ uzyskanie odpowiedzi na ponowne leczenie;
 - ⊗ częstość wykonywania zabiegu chirurgicznego w czasie nawrotu;
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

W analizowanych badaniach klinicznych odnaleziono szereg parametrów służących do oceny uzyskania poprawy stanu chorego, których różnorodność wynika z możliwości oceny aktywności choroby, zarówno na podstawie objawów raportowanych przez chorego, jak i oceny endoskopowej, histologicznej lub serologicznej przez lekarza. Kluczowym celem leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest osiągnięcie remisji przez chorego, w związku z powyższym można przypuszczać, iż odpowiedź na leczenie, określona jako uzyskanie remisji może stanowić najlepszy czynnik predykcyjny uzyskania kontroli aktywności choroby i zapobiegania nawrotom.

W przedstawionych badaniach, odpowiedź na leczenie analizowano w odniesieniu do uzyskania m.in. remisji (w tym całkowitej remisji, remisji klinicznej, serologicznej lub endoskopowej), odpowiedzi na leczenie oraz gojenia błony śluzowej. Najczęściej używanymi narzędziami diagnostycznymi do oceny aktywności choroby była zwalidowana skala CDAI oraz wskaźnik HB. Wynik w skali CDAI < 150 punktów lub wynik wskaźnika HB < 4 punktów, wskazują na uzyskanie remisji klinicznej u chorego.

W badaniu *Papamiachael 2012* gojenie błony śluzowej oceniano na podstawie 5-stopniowej skali Rutgeersa (RS ang. *Rutgeers score*). Natomiast w badaniu *Dai 2014*, uzyskanie tego punktu końcowego oceniano za pomocą uproszczonej skali zmian endoskopowych i ich nasilenia w ChLC (SES-CD ang. *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*). Do oceny uzyskania remisji serologicznej w badaniu *Papamichael 2012* uwzględniono zmiany poziomu OB (odczyn Biernackiego) oraz stężenia białka CRP u chorego.

Ponadto, w badaniu *ADHERE* analizowano częstość uzyskania remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia chorego na podstawie kwestionariusza IBDQ. Kwestionariusz ten ma na celu określenie ogólnej jakości życia chorego oraz jakości życia w czterech dziedzinach (objawy ze strony przewodu pokarmowego, funkcjonowanie systemowe, funkcjonowanie emocjonalne oraz funkcjonowanie społeczne). Wynik oceny mieści się w granicach od 32 do 224 punktów, przy czym wyższy wynik świadczy o lepszej jakości życia chorego. Uzyskanie remisji określa się jako uzyskanie co najmniej 170 punktów [5, 85].

W badaniach *Dai 2014* oraz *Molnar 2013* występowanie nawrotów oceniano za pomocą skali CDAI (wzrost wyniku o 100 punktów lub uzyskanie >150 punktów ogółem).

Wyniki dotyczące interwencji oraz komparatora zostaną przedstawione w osobnych rozdziałach, z uwagi na rozbieżny sposób interpretacji wyników – wyniki dla 2-letniego stosowania adalimumabu oraz wyniki oceny wpływu przerwania skutecznej terapii biologicznej na dalszy stan kliniczny chorego. W związku z powyższym, sposób prezentacji wyników można uznać za prawidłowy.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

Tabela 12.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *ADHERE* (publikacja *Panaccione 2010*), *Dai 2014*, *Peters 2014*, *Kestens 2013*, *Molnar 2013*, *Papamichael 2012* oraz *Palacios 2008*

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność					
Remisja (remisja kliniczna + remisja serologiczna)	<i>Papamichael 2012</i>	24 miesiące	Definiowana jako osiągnięcie i utrzymanie: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ remisji klinicznej – ocenianej za pomocą wskaźnika HB (HB<4 punktów), oraz ⊕ remisji serologicznej – prawidłowy poziom OB (odczyn Biernackiego) <20 mm/godzinę oraz stężenie CRP<0,5 mg/dl) podczas leczenia ADA. 	Uzyskanie remisji, remisji klinicznej, remisji endoskopowej lub remisji serologicznej jest zdarzeniem korzystnym (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Jednakże można przypuszczać iż połączenie remisji klinicznej oraz serologicznej lub gojenia błony śluzowej może stanowić istotny czynnik predykcyjny uzyskania kontroli aktywności choroby i zapobiegania nawrotom choroby. Gojenie błony śluzowej oraz remisja endoskopowa wiąże się z wyższym odsetkiem remisji klinicznej, mniejszym ryzykiem hospitalizacji oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego [24].
		12 miesięcy	Definiowana jako jednoczesne: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ uzyskanie remisji klinicznej – uzyskanie 150 punktów w skali CDAI, oraz ⊕ gojenie błony śluzowej (uzyskanie od 0 do 3 punktów w skali SES-CD). 		
27 miesięcy	Definiowana jako wynik w skali CDAI<150 punktów.				
12 miesięcy	Definiowana jako wynik w skali CDAI≤150 punktów.				
Remisja kliniczna	<i>ADHERE</i>	27 miesięcy	Definiowana jako wynik w skali CDAI<150 punktów.	Uzyskanie remisji, remisji klinicznej, remisji endoskopowej lub remisji serologicznej jest zdarzeniem korzystnym (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Punkty końcowe świadczące o skuteczności, jednak o mniejszym znaczeniu niż uzyskanie remisji.
	<i>Dai 2014</i>	12 miesięcy	Definiowana jako wynik w skali CDAI≤150 punktów.		
<i>Molnar 2013</i>	24 miesiące	Definiowana jako wynik w skali CDAI≤150 punktów.			
<i>Papamichael 2012</i>	24 miesiące	Definiowana jako wynik wskaźnika HB<4 punktów.			

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Remisja serologiczna	<i>Papamichael 2012</i>	24 miesiące	Definiowano jako prawidłowy poziom ESR tj. <20 mm/godzinę oraz stężenie CRP<0,5 mg/dl.		
Odpowiedź na leczenie	<i>ADHERE</i>	27 miesięcy	Definiowano jako obniżenie wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 punktów lub o co najmniej 100 punktów od momentu rozpoczęcia badania <i>CHARM</i> .	Odpowiedź na leczenie jest zdarzeniem korzystnym (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Punkty końcowe świadczące o skuteczności, jednak o mniejszym znaczeniu niż uzyskanie remisji. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
	<i>Peters 2014</i>	24 miesiące	Definiowano jako kontynuację leczenia ADA w momencie zakończenia badania lub jako zamierzone przerwanie leczenia z powodu osiągnięcia remisji lub w przypadku stwierdzenia ciąży u chorej. Odpowiedź na terapię indukcyjną oceniano po 3 miesiącach leczenia ADA: ⊗ korzystną odpowiedź definiowano w przypadku kontynuacji leczenia; ⊗ brak odpowiedzi stwierdzano w przypadku przerwania terapii indukcyjnej (z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi). Chorzy, którzy po prawidłowej odpowiedzi otrzymali leczenie podtrzymujące byli włączeni do badania jako chorzy z trwałą odpowiedzią na leczenie.		
	<i>Palacios 2008</i>	24 miesiące	Definiowano jako uzyskanie: ⊗ remisji – ustąpienie bólu brzucha, biegunki oraz poprawę ogólnego stanu zdrowia oraz uzyskanie ≤4 punktów wg wskaźnika HBI, lub ⊗ częściowej odpowiedzi – zmniejszenie wyniku w skali HBI o co najmniej 4 punkty.		
	<i>Dai 2014</i>	24 miesiące	Nie podano definicji.		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź na leczenie bez konieczności przyjmowania steroidów	<i>Kestens 2013</i>	24 miesiące	<p>Definiowano jako niespełnienie przez chorych żadnego z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ hospitalizacja z powodu zaostrzeń choroby lub leczenia chirurgicznego ChLC; ⊗ przerwanie terapii lekami z grupy anty-TNF z powodu pierwotnej lub wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie lub z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; ⊗ potrzeba przyjmowania steroidów lub wystąpienie steroidozależności. <p>Skale klinicznej oceny aktywności tj. skala CDAI lub wskaźnik HB nie mogły zostać wykorzystane z uwagi na retrospektywny charakter badania.</p>	Odpowiedź na leczenie, bez konieczności przyjmowania steroidów jest zdarzeniem korzystnym (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Gojenie błony śluzowej	<i>Papamichael 2012</i>	24 miesiące	<p>Oceniano na podstawie 5-stopniowej skali Rutgeersa (RS) jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ i0 – całkowite wygojenie błony śluzowej jelita; ⊗ i1 – mniej niż 5 aft w końcowym odcinku jelita cienkiego (częściowe wygojenie błony śluzowej jelita); ⊗ i2 – więcej niż 5 aft, ale z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami patologicznymi (aktywne zmiany w błonie śluzowej); ⊗ i3 – rozlane zapalenie jelita krętego z dużymi owrzodzeniami, ale z prawidłowym obrazem błony śluzowej pomiędzy zmianami patologicznymi; ⊗ i4 – rozlane zapalenie jelita krętego z dużymi owrzodzeniami, guzkami oraz zwężeniem światła, a także brak prawidłowego obrazu błony śluzowej. 	Gojenie błony śluzowej jest zdarzeniem korzystnym (wzrost jej częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Gojenie błony śluzowej wiąże się z wyższym odsetkiem remisji klinicznej, mniejszym ryzykiem hospitalizacji oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego [24].
	<i>Dai 2014</i>	12 miesięcy	<p>Definiowano jako uzyskanie od 0 do 3 punktów w skali SES-CD.</p> <p>Poziom wygojenia błony śluzowej oceniano za pomocą uproszczonej skali zmian endoskopowych i ich nasilenia w ChLC (SES-CD).</p>		
	<i>Molnar 2013</i>	12 miesięcy	Definiowano jako brak zmian patologicznych w błonie śluzowej oraz brak oznak aktywnego zapalenia.		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Jakość życia – kwestionariusz IBDQ	ADHERE	27 miesięcy	Jakość życia była oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ co 24 tygodnie, rozpoczynając od 12. tygodnia badania ADHERE. Oceny dokonywano częściej przez pierwsze 12 tygodni leczenia, kiedy to chorzy brali udział w zaślepionej fazie badania. Uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia definiowano jako uzyskanie ≥ 170 punktów wg kwestionariusz IBDQ.	Wyższy wynik uzyskany za pomocą kwestionariusza IBDQ jest zdarzeniem korzystnym [5].	Wynik ≥ 170 punktów jest związany z uzyskaniem remisji klinicznej [85].
Niepowodzenie leczenia	Papamichael 2012	24 miesiące	<u>Choroba aktywna klinicznie</u> – definiowano jako uzyskanie przez chorego: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ >8 punktów wg wskaźnika HB; ⊗ co najmniej 2 punktów w skali CRGS (ang. <i>clinical recurrence grading scale</i> – skala oceny klinicznego nawrotu choroby), w której 1 punkt oznaczał brak nawrotu, 2 punkty – łagodne objawy, 3 punkty – umiarkowane objawy, 4 punkty – objawy o ciężkim nasileniu. <u>Choroba aktywna serologicznie</u> – definiowano jako uzyskanie przez chorego: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stężenia CRP < 0,5 mg/dl; ⊗ poziomu OB > 20 mm/godzinę. Niepowodzenie leczenia raportowano także poprzez <u>stwierdzenie nawrotu choroby w obrazie histologicznym</u> oraz poprzez <u>konieczność przeprowadzenia powtórnej ileokolektomii</u> .	Niepowodzenie leczenia jest zdarzeniem niekorzystnym (wzrost jej częstości jest proporcjonalny do mniejszej skuteczności leczenia).	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Hospitalizacja	<i>ADHERE</i>	27 miesięcy	Hospitalizacja oraz przypadki leczenia chirurgicznego były oceniane na podstawie informacji w kartach chorego na temat raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Kwalifikacje hospitalizacji związanych z leczeniem ChLC dokonano zgodnie z klasyfikacji MedDRA (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)) oraz na podstawie raportów dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych. Związane z ChLC leczenie chirurgiczne oraz hospitalizacje raportowało 3 badaczy w trakcie wywiadu z chorymi.	Hospitalizacja jest zdarzeniem niekorzystnym.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
	<i>Kestens 2013</i>	24 miesiące	Nie podano definicji.		
Przyjmowanie steroidów	<i>Kestens 2013</i>	24 miesiące	Definiowano jako potrzebę przyjmowania steroidów lub steroidozależność.	Przyjmowanie steroidów jest zdarzeniem niekorzystnym.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Nawrót kliniczny po zakończeniu terapii anty-TNF	<i>Dai 2014</i>	24 miesiące	Definiowany jako wzrost wyniku o 100 punktów lub uzyskanie >150 punktów ogółem w skali CDAI.	Nawrót choroby jest zdarzeniem niekorzystnym i jest odwrotnie proporcjonalny do skuteczności leczenia.	
	<i>Molnar 2013</i>	24 miesiące			
Profil bezpieczeństwa					
Według Cochrane Handbook [21] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.					

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zdarzenia niepożądane	<i>Kestens 2013</i>	24 miesiące	Zakażenia oportunistyczne definiowano jako zakażenia spowodowane przez patogeny, których chorobotwórczość w normalnych warunkach jest ograniczona, ale które mogą powodować chorobę na skutek czynników predysponujących związanych z występowaniem innej choroby (obniżona odporność) lub przyjmowania określonych leków (immunosupresja).	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Zdarzenia/działania niepożądane są istotne klinicznie [21].
	<i>Papamichael 2012</i>	24 miesiące	Nie podano definicji. W badaniu raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane.		
	<i>Molnar 2013</i>	24 miesiące	Nie podano definicji.		

7.10.3. Ocena według zaleceń GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa 2-letniego stosowania adalimumabu względem wpływu rocznego stosowania adalimumabu i/lub infliksymabu na dalszy stan kliniczny chorego oceniono według zaleceń GRADE [17].

Jakość opublikowanych danych uznano:

- ⊗ w przypadku badania *ADHERE* jako bardzo niską z następujących powodów:
 - ⊗ metodyka badania (do analizy włączono jedynie dane dotyczące nierandomizowanego przedłużenia badania);
 - ⊗ włączenie do analizy danych dla jednej grupy;
- ⊗ w przypadku badania *Kestens 2013* za bardzo niską z następujących powodów:
 - ⊗ metodyka badania (badanie obserwacyjne dwuramienne);
 - ⊗ włączenie do analizy danych dla jednej grupy;
- ⊗ w przypadku pozostałych badań (badania: *Peters 2014, Dai 2014, Papamichael 2012, Molnar 2013* oraz *Palacios 2008*), za bardzo niską z powodu metodyki badań (badania jednoramienne).

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla remisji, remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia, odpowiedzi klinicznej oraz nawrotu klinicznego we wszystkich tych badaniach, gdzie definicja tych punktów obejmowała spadek/wzrost nasilenia objawów, gdyż wiąże się to z poprawą/pogorszeniem samopoczucia chorego i wpływa na jakość życia [2, 12]. Dla pozostałych punktów końcowych, wagę oceniono na wysoką, ponieważ świadczą one w wysokim stopniu o skuteczności leczenia.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa (częstość występowania zgonów oraz zdarzeń niepożądanych) została określona jako krytyczna.

7.11. Ocena skuteczności adalimumabu stosowanego przez 2 lata

Skuteczność 2-letniego stosowania adalimumabu została oceniona na podstawie 2 badań eksperymentalnych (badanie *ADHERE* oraz *Papamichael 2012*) i 3 badań obserwacyjnych (badanie *Kestens 2013*, *Peters 2014* oraz *Palacios 2008*) względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ uzyskanie remisji;
- ⊕ uzyskanie odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ gojenie błony śluzowej;
- ⊕ niepowodzenie leczenia;
- ⊕ hospitalizacja;
- ⊕ konieczność przyjmowania steroidów;
- ⊕ uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia (IBDQ \geq 170).

Dodatkowo, wyniki z badania *ADHERE* przedstawiono w podziale na wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT ang. *intention-to-treat*), wykonanej metodą LOCF (ang. *last-observation-carried-forward*) oraz dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP ang. *per protocol*), określoną w badaniu jako populacja *as-observed* (chorzy, których nie utracono z badania).

Ze względu na duże rozbieżności w definicjach punktów końcowych (np. w przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie) należy wyraźnie zaznaczyć, że możliwość porównywania danych liczbowych z poszczególnych badań jest ograniczona.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.11.1. Remisja

Na podstawie otrzymanych wyników z badań eksperymentalnych stwierdzono, iż odsetek remisji klinicznej w badaniu *ADHERE* w zależności od analizowanej populacji wynosił 41,9% (populacja ITT) oraz 67,8% (populacja PP) po 27-miesięcznej terapii ADA. Natomiast w badaniu *Papamichael 2012* remisję całkowitą (remisja kliniczna + remisja serologiczna) uzyskało 55,6% chorych po 24 miesiącach stosowania ADA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Uzyskanie remisji na podstawie eksperymentalnych badań *ADHERE* oraz *Papamichael 2012*

Badanie	OBS	Podgrupa	ADA eow	
			n (%)	N
Remisja kliniczna (wynik w skali CDAI<150)				
<i>ADHERE</i>	27 mies.	Populacja ITT	109 (41,9)	260
		Populacja PP	78 (67,8)	115
Remisja (remisja kliniczna + remisja serologiczna)				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Chorzy z aktywną klinicznie chorobą	5 (55,6)	9
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

7.11.2. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie eksperymentalnego badania *ADHERE* odpowiedź kliniczną w postaci redukcji wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 punktów po 27 miesiącach podawania ADA, stwierdzono u 64,6% chorych z populacji ITT oraz u 93% chorych z populacji PP. Redukcję tego wyniku o co najmniej 100 punktów, uzyskało odpowiednio 58,1% oraz 88,7% chorych.

Odsetek uzyskania odpowiedzi na leczenie (bez konieczności przyjmowania steroidów) na podstawie obserwacyjnego badania *Kestens 2013* wynosił około 40% po 24-miesięcznej terapii adalimumabem, różniąc się w niewielkim stopniu w zależności od równoległego przyjmowania terapii immunomodulującej przez chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Odpowiedź na leczenie na podstawie badania *ADHERE* (badanie eksperymentalne) oraz *Kestens 2013* (badanie obserwacyjne)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA eow	
				n (%)	N
Badania eksperymentalne					
<i>ADHERE</i>	27 mies.	Redukcja wyniku w skali CDAI ≥ 70 punktów (CR-70)	Populacja ITT	168 (64,6)	260
			Populacja PP	107 (93,0)	115
		Redukcja wyniku w skali CDAI ≥ 100 punktów (CR-100)	Populacja ITT	151 (58,1)	260
			Populacja PP	102 (88,7)	115
Badania obserwacyjne					
<i>Kestens 2013</i>	24 mies.	Odpowiedź na leczenie (bez konieczności)	Ogółem wszyscy obserwowani chorzy	26 (40,6)	64
			Wszyscy chorzy stosujący leczenie immunomodulujące	15 (45,5)	33*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA eow	
				n (%)	N
		przyjmowania steroidów)	Wszyscy chorzy niestosujący leczenia immunomodulującego	26 (38,8)	67*
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - krytyczna					

*wyniki podano w przeliczeniu na wszystkich chorych włączonych do badania (N=100), ponieważ po przeliczeniu odsetka chorych na 64 osoby, nie otrzymano wartości całkowitych

Ponadto, na podstawie 2 badań obserwacyjnych określono prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na 2-letnie leczenie adalimumabem u chorych. W badaniu *Peters 2014* estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie po 2 latach wynosiło 68,2% (74% w podgrupie chorych, u których stwierdzono początkową odpowiedź po 3 miesiącach leczenia). Natomiast w badaniu *Palacios 2008* prawdopodobieństwo to wynosiło 35,8%. Rozbieżność powyższych wyników mogła wynikać ze znaczącej różnicy liczebności grup badanych oraz definiowania w badaniu analizowanego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.

Estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie na podstawie obserwacyjnych badań *Peters 2014* i *Palacios 2008*

Badanie	OBS	ADA eow	
		% (95% CI)	N
Ogółem*			
<i>Peters 2014</i>	24 mies.	68,2 (b/d)	438
<i>Palacios 2008</i>	24 mies.	35,8 (5; 69)	16
Chorzy z korzystną odpowiedzią początkową po 3 miesiącach*			
<i>Peters 2014</i>	24 mies.	74,0 (69,1; 78,9)	405
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - krytyczna			

*wyniki estymowane metodą Kaplana-Meiera

7.11.3. Gojenie błony śluzowej

Na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012* stwierdzono iż u 20% chorych zaobserwowano całkowite wygojenie błony śluzowej (wynik wskaźnika Rutgeersa=i0) po 24 miesiącach stosowania ADA. Natomiast częściowe gojenie błony śluzowej (wynik RS-i1) uzyskało 40% chorych ogółem, w tym 27,3% chorych z początkowym wynikiem RS-i2 oraz 25% chorych z początkowym wynikiem RS-i3. U pozostałych 40% chorych nie wykazano poprawy (lub nastąpiła ona w niewielkim stopniu) w odniesieniu do aktywności zmian w błonie śluzowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Gojenie błony śluzowej na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012*

Badanie	OBS	Podgrupa	ADA eow	
			n (%)	N
RS-i0 (całkowite gojenie błony śluzowej)				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ogółem	3 (20,0)	15
RS-i1 (częściowe gojenie błony śluzowej)				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ogółem	6 (40,0)	15
		Chorzy z RS-i2 na początku badania	3 (27,3)	11
		Chorzy z RS-i3 na początku badania	1 (25,0)	4
RS-i2 (aktywne zmiany błony śluzowej)				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ogółem	5 (33,3)	15
		Chorzy z RS-i3 na początku badania	2 (50,0)	4
RS-i3 (ciężkie aktywne zmiany błony śluzowej)				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ogółem	1 (6,7)	15
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

7.11.4. Niepowodzenie leczenia

Utrzymującą się aktywną postać choroby po 24 miesiącach leczenia adalimumabem oceniono na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012*, w którym chorobę aktywną klinicznie lub serologicznie nadal wykazywało odpowiednio 26,7% oraz 20% chorych. Ponadto, nawrót w obrazie histologicznych stwierdzono u 80% chorych, a u 13,3% chorych konieczne było wykonanie powtórnej ileokolektomii.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Niepowodzenie leczenia na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA eow	
			n (%)	N
Choroba aktywna klinicznie				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	>8 wg wskaźnika HB	4 (26,7)	15
		≥2 w skali CRGS	4 (26,7)	15
Choroba aktywna serologicznie				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	CRP>0,5 mg/dl	3 (20,0)	15
		OB>20 mm/h	3 (20,0)	15

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA eow	
			n (%)	N
Nawrót w obrazie histologicznym				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ogółem	12 (80,0)	15
Powtórna ileokolektomia				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ogółem	2 (13,3)	15
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - wysoka				

7.11.5. Hospitalizacja

Częstość hospitalizacji chorych na podstawie analizowanych badań była podobna. Hospitalizacja chorych w eksperymentalnym badaniu *ADHERE* wynosiła 23,1% chorych ogółem, natomiast u 17,3% chorych hospitalizacja związana była z chorobą. W obserwacyjnym badaniu *Kestens 2013* odsetki te były zbliżone i wynosiły odpowiednio 25,0% oraz 17,3%. Ponadto u 5,4% chorych w badaniu *ADHERE* wykonano poważne zabiegi chirurgiczne. W badaniu *Kestens 2013* podano, iż zabiegi chirurgiczne wykonano u 15,6% chorych.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Częstość hospitalizacji chorego na podstawie badania *ADHERE* (badanie eksperymentalne) oraz badania *Kestens 2013* (badanie obserwacyjne)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA eow	
				n (%)	N
Badania eksperymentalne					
<i>ADHERE</i>	27 mies.	Hospitalizacja ogółem	Populacja ITT	60 (23,1)	260
		Hospitalizacja związana z ChLC	Populacja ITT	45 (17,3)	260
		Poważne zabiegi chirurgiczne	Populacja ITT	14 (b/d)*	260
Badania obserwacyjne					
<i>Kestens 2013</i>	2 lata	Hospitalizacja ogółem	Ogółem	16 (25,0)	64
		Zabiegi chirurgiczne	Ogółem	11 (17,2)	64
		Hospitalizacja związana z ChLC (zaostżenia)	Ogółem	10 (15,6)	64
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - wysoka					

*w publikacji nie podano informacji czy liczba zabiegów chirurgicznych oznacza liczbę chorych poddanych tym zabiegom

Dodatkowo, na podstawie badania *ADHERE* estymowane ryzyko hospitalizacji wynosiło 30%, natomiast estymowane ryzyko hospitalizacji związanej z ChLC wyniosło 23% w 2-letnim okresie przyjmowania adalimumabu.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Estymowane ryzyko hospitalizacji chorego na podstawie eksperymentalnego badania ADHERE

Badanie	OBS	Podgrupa	ADA eow	
			%	N
Estymowane ryzyko hospitalizacji ogółem				
<i>ADHERE</i>	116 tyg.	Populacja ITT	30	260
Estymowane ryzyko hospitalizacji związanej z ChLC				
<i>ADHERE</i>	116 tyg.	Populacja ITT	23	260
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - wysoka				

7.11.1. Przyjmowanie steroidów

Na podstawie obserwacyjnego badania *Kestens 2013* wykazano, iż podczas 24-miesięcznego stosowania adalimumabu u 25% chorych konieczne było równoległe przyjmowanie leków steroidowych. Ponadto, u 1 chorego stwierdzono steroidozależność.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Konieczność przyjmowania steroidów w czasie terapii na podstawie obserwacyjnego badania Kestens 2013

Badanie	OBS	ADA eow	
		n (%)	N
Potrzeba przyjmowania steroidów			
<i>Kestens 2013</i>	24 mies.	16 (25,0)	64
Steroidozależność			
<i>Kestens 2013</i>	24 mies.	1 (1,6)	64
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - wysoka			

7.11.2. Jakość życia – kwestionariusz IBDQ

W badaniu *ADHERE* analizowano uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza IBDQ. Po 116 tygodniach (27 miesiącach) przyjmowania adalimumabu remisję kliniczną na podstawie oceny jakości życia uzyskało 40,4% chorych.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia (IBDQ \geq 170) na podstawie eksperymentalnego badania *ADHERE*

Badanie	OBS	Podgrupa	ADA eow	
			n (%)	N
Remisja kliniczna na podstawie oceny jakości życia (IBDQ \geq 170)				
<i>ADHERE</i>	27 mies.	Populacja ITT	105 (40,4)	260
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

7.12. Ocena wpływu przerwania skutecznej terapii na dalszy stan kliniczny chorego – badania obserwacyjne dla komparatora

Wpływ przerwania skutecznej terapii na dalszy stan kliniczny chorego został oceniony na podstawie 2 badań obserwacyjnych (badanie *Dai 2014*, oraz *Molnar 2013*), względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ skuteczność rocznego stosowania anty-TNF;
- ⊗ wystąpienie nawrotu po zakończeniu terapii anty-TNF;
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi na ponowne leczenie anty-TNF.

W badaniu *Molnar 2013* wyniki zostały przedstawione bez podziału na interwencje (łącznie dla ADA i IFX), natomiast w badaniu *Dai 2014*, analizowano wyniki tylko dla infliksymabu. Decyzję o przedstawieniu wyników z ww. badań podjęto na podstawie wyniku III etapu przeglądu systematycznego, w którym wykazano porównywalną skuteczność ADA względem IFX w populacji docelowej. Ponadto, w badaniu *Molnar 2013* analizowano jedynie tych chorych, którzy uzyskali remisję kliniczną po roku stosowania leków biologicznych.

Dodatkowo w obydwu badaniach przedstawiono analizę statystyczną czynników mogących wpływać na wystąpienie nawrotu choroby (konieczność rozpoczęcia ponownego leczenia w celu indukcji remisji).

Zaprezentowane w poniższych podrozdziałach wyniki, mają za zadanie zobrazować istniejące doniesienia naukowe dotyczące dalszego stanu klinicznego chorych, u których po skutecznym stosowaniu adalimumabu/infliksymabu przez rok, przerywano dalszą terapię biologiczną. Wyniki dotyczące skuteczności rocznego stosowania terapii biologicznej zostały przedstawione, w celu scharakteryzowania stanu klinicznego tych chorych po roku czasu –

jako odniesienie do stanu rzeczywistego w praktyce klinicznej. Pozwoli to na bardziej prawidłową interpretację wyników w dalszej części raportu.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono również wyniki dla parametru względnego iloraz szans (OR) oraz hazardu względnego (HR) podane w publikacji *Molnar 2013*, które dotyczyły analizy jedno- i wieloczynnikowej czynników wpływających na konieczność ponownego leczenia. Szczegółowy opis sposobu interpretacji ww. parametrów zamieszczono w rozdziale 7.8.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.12.1. Skuteczność rocznego stosowania anty-TNF

Na podstawie wyników z badania *Dai 2014* wykazano, iż całkowitą remisję (remisja kliniczna + gojenie błony śluzowej) po rocznej terapii infliksymabem uzyskało 56,9% chorych. Natomiast, odsetek chorych, u których nastąpiła remisja kliniczna wynosił 84,4%, a gojenie błony śluzowej zaobserwowano u 71,6% chorych. W badaniu *Molnar 2013* obserwowano jedynie tych chorych, u których po roku terapii wystąpiła remisja kliniczna (wynik w skali CDAI \leq 150). Z uwagi na nie włączenie do badania wszystkich chorych po roku terapii (w tym chorych, którzy nie osiągnęli remisji klinicznej), niemożliwa jest na jego podstawie ocena stanu klinicznego chorych po tym czasie. Niemniej jednak, podano, iż jedynie 34,9% chorych osiągnęło stan wygojenia błony śluzowej (podgrupa u której wykonano kolonoskopię w momencie zakończenia terapii biologicznej).

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, należy zwrócić uwagę, iż skuteczne stosowanie terapii biologicznej przez rok czasu oznacza u większości chorych osiągnięcie remisji lub odpowiedzi na leczenie.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Częstość występowania remisji oraz gojenia błony śluzowej na podstawie badania *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IFX	
			n (%)	N
<i>Dai 2014</i>	12 mies.	Całkowita remisja (remisja kliniczna + gojenie błony śluzowej)	62 (56,9)	109
		Remisja kliniczna (wynik w skali CDAI $<$ 150)	92 (84,4)	109
		Gojenie błony śluzowej	78 (71,6)	109

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IFX	
			n (%)	N
<i>Molnar 2013</i>	12 mies.	Gojenie błony śluzowej	15 (34,9)	43*
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

*chorzy u których wykonano kolonoskopię w momencie zakończenia terapii biologicznej

Dodatkowo, w odnalezionych badaniach podano, iż mediana w skali CDAI po roku stosowania terapii biologicznej u chorych wynosiła 72 punkty (badanie *Dai 2014*) oraz 100 punktów (badanie *Molnar 2013*), przy początkowych wartościach wynoszących odpowiednio 328 punktów oraz 340 punktów. W badaniu *Molnar 2013* stężenie CRP po roku terapii uległo redukcji z początkowego 9,8 mg/l do 2,2 mg/l.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Wynik w skali CDAI oraz stężenia CRP na podstawie badania *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Mediana (IQR)	N
IFX				
<i>Dai 2014</i>	12 mies.	Wynik w skali CDAI	72 (36,8; 97,5)*	109
Anty-TNF				
<i>Molnar 2013</i>	12 mies.	Wynik w skali CDAI	100 (50; 149)**	121
		Stężenie CRP [mg/l]	2,2 (1,0; 5,75)***	121
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - wysoka				

*istotna statystycznie zmiana wyniku w skali CDAI w porównaniu z wartością początkową: 328 pkt (p -wartość<0,01)

**wartość początkowa: 340 pkt (IQR: 320; 354)

***wartość początkowa: 9,8 mg/l (IQR: 5; 27,2)

7.12.2. Nawrót po zakończeniu terapii anty-TNF

Utrzymanie odpowiedzi po zakończeniu rocznego leczenia oceniono w badaniu *Dai 2014* oraz *Molnar 2013* przez roczny okres dalszej obserwacji chorych.

Nawrót kliniczny w trakcie kolejnego roku stwierdzono u 21,1% chorych w badaniu *Dai 2014* oraz u 45,5% chorych w badaniu *Molnar 2013*. Analiza podgrup w badaniu *Dai 2014* wykazała iż wyższy odsetek nawrotów obserwowano u chorych z remisją kliniczną lub stwierdzonym gojeniem błony śluzowej, względem chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję po rocznej terapii IFX.

Ponadto, w badaniu *Molnar 2013* podano, iż nawrót choroby obserwowano również u 42% chorych, u których nie wystąpił nawrót po roku obserwacji od zakończenia terapii ADA/IFX. W grupie tej, nawrót choroby obserwowano po 18-24 miesiące od zakończenia terapii.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia) na podstawie badania *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Podgrupa	n (%)	N	
Nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia) – chorzy leczeni IFX					
<i>Dai 2014</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu IFX)	Ogółem	23 (21,1)	109	
		Chorzy z całkowitą remisją po roku leczenia	8 (12,9)	62	
		Chorzy z remisją kliniczną po roku leczenia	18 (19,6)	92	
		Chorzy z gojeniem błony śluzowej po roku leczenia	13 (16,7)	78	
Nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia) – chorzy leczeni anty-TNF					
<i>Molnar 2013</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu ADA/IFX)	Chorzy z remisją kliniczną po roku leczenia	Ogółem	55 (45,5)	121
	18-24 m-cy po rocznym leczeniu ADA/IFX		Chorzy bez nawrotu przez pierwszy rok po zakończeniu rocznej terapii	28 (42,4)	66
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - krytyczna					

W badaniu *Dai 2014* mediana czasu do wystąpienia nawrotu klinicznego wynosiła 4,8 miesiące, natomiast w badaniu *Molnar 2013*, 6 miesięcy. Przedstawione wyniki dotyczące czasu do nawrotu oraz częstości wystąpienia nawrotu, wskazują, iż w kolejnym roku po zakończeniu rocznej terapii ADA lub IFX, nawrót choroby, może wystąpić – nawet u 45% skutecznie leczonych chorych. Co więcej przybliżony czas, po którym konieczne będzie ponowne podawanie terapii biologicznej wynosi około 5 miesięcy.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Czas do nawrotu klinicznego na podstawie badania *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Mediana (IQR) [mies.]	N
IFX				
<i>Dai 2014</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu IFX)	Czas do nawrotu klinicznego	4,8 (3,2; 6,3)	109

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Mediana (IQR) [mies.]	N
Anty-TNF				
<i>Molnar 2013</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu ADA/IFX)	Czas do nawrotu klinicznego – chorzy z remisją kliniczną po roku leczenia	6 (3,75; 12)	121
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

Mediana wyniku w skali CDAI u chorych w momencie nawrotu była zbliżona do wartości początkowej przed rozpoczęciem terapii biologicznej i wynosiła odpowiednio 327 vs 328 punktów (badanie *Dai 2013*) oraz 307 vs 340 punktów (badanie *Molnar 2013*). Warto wspomnieć, iż wynik powyżej 300 punktów w skali CDAI świadczy o ciężkiej, czynnej postaci ChLC. W badaniu *Molnar 2013* stężenie CRP w momencie nawrotu było wyższe w porównaniu do wartości początkowej i wynosiło 12,5 mg/l (wartość początkowa – 9,8 mg/l).

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Wynik w skali CDAI oraz stężenie CRP w czasie nawrotu na podstawie badania *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Mediana (IQR)	N
IFX				
<i>Dai 2014</i>	12 mies. leczenia + 4,8 (3,2; 6,3)	Wynik w skali CDAI w czasie nawrotu	327 (115; 369)*	109
Anty-TNF				
<i>Molnar 2013</i>	12 mies. leczenia + 6 (3,75; 12)	Wynik w skali CDAI w czasie nawrotu – chorzy z remisją kliniczną po roku leczenia	307 (253; 359)**	121
		Stężenie CRP [mg/l] – chorzy z remisją kliniczną po roku leczenia	12,5 (7; 32,6)***	121
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - wysoka				

*wartość początkowa: 328 pkt

**wartość początkowa: 340 pkt (IQR: 320; 354)

***wartość początkowa: 9,8 mg/l (IQR: 5; 27,2)

Dodatkowo, w badaniu *Dai 2014* podano informacje, iż na podstawie analizy jednoczynnikowej oraz analizy Kaplana-Meiera (przy użyciu testu log-rank oraz testu Breslowa) nie wykazano zależności pomiędzy uzyskaniem remisji klinicznej lub zagojeniem błony śluzowej a czasem do nawrotu (konieczność ponownego leczenia IFX). Ponadto, na podstawie analizy jednoczynnikowej oraz analizy regresji logistycznej wykazano, iż na konieczność ponownego leczenia (nawrót choroby) nie miał wpływu żaden z analizowanych parametrów (płeć, czas trwania choroby, status palenia tytoniu, appendektomia w przeszłości, umiejscowienie/rozległość zmian, charakter zmian, manifestacje pozajelitowe,

uprzedni zabieg chirurgiczny, terapia biologiczna w przeszłości, stężenie CRP, odpowiedź na terapię indukcyjną).

W badaniu *Molnar 2013* na podstawie analiz jedno- oraz wieloczynnikowej wykazano, iż na konieczność ponownego leczenia chorych, u których uzyskano remisję po rocznym leczeniu ADA/IFX wpływ miały m.in. takie czynniki jak: zwiększenie dawkowania leku podczas rocznej terapii, stosowanie kortykosteroidów w czasie rozpoczęcia rocznego leczenia, stosowanie terapii biologicznej w przeszłości, podwyższone stężenie CRP przed rozpoczęciem terapii oraz palenie tytoniu. Podobne zależności stwierdzono na podstawie analizy Kaplana-Meiera (przy użyciu testu log-rank oraz testu Breslowa), natomiast na podstawie analizy regresji Coxa zależność wykazano dla stosowania terapii biologicznej w przeszłości oraz podwyższonego stężenia CRP w 52. tygodniu leczenia. Nie stwierdzono natomiast zależności dla m.in. rodzaju stosowanej terapii (ADA vs IFX), czasu trwania choroby, jej lokalizacji oraz charakteru zmian, a także gojenia błony śluzowej.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki tylko, w przypadku gdy podano w badaniu wartości parametrów OR lub HR. Dla analiz regresji nie oceniano wyników w skali GRADE, ponieważ analizy te nie mają na celu oceny wyników dla punktu końcowego lecz zależności pomiędzy zmiennym.

Tabela 27.

Analiza jedno- oraz wieloczynnikowa czynników wpływających na konieczność ponownego leczenia (nawrót choroby) na podstawie badania *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Czynnik analityczny	OR/HR (95% CI)	IS
Analiza regresji jednoczynnikowej				
<i>Molnar 2013</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu ADA/IFX)	Zwiększenie dawkowania leku podczas rocznej terapii ADA/IFX	OR=15,4 (1,83; 129,9)	TAK
		Stosowanie kortykosteroidów w czasie rozpoczęcia rocznej terapii	OR=3,43 (1,4; 8,4)	TAK
		Stosowanie terapii biologicznej w przeszłości	OR=3,05 (1,23; 7,52)	TAK
		Podwyższone stężenie CRP w czasie rozpoczęcia rocznej terapii	OR=2,44 (1,11; 5,36)	TAK
		Podwyższone stężenie CRP w 12. tygodniu leczenia*	OR=1,63 (0,68; 3,91)	NIE
		Podwyższone stężenie CRP w 52. tygodniu leczenia*	OR=1,69 (0,53; 5,4)	NIE
		Palenie tytoniu	OR=2,34 (1,09; 5,01)	TAK

Badanie	OBS	Czynnik analityczny	OR/HR (95% CI)	IS
		Steroidozależność	OR=1,67 (0,62; 4,48)	NIE
		Remisja w 12. tygodniu	OR=1,44 (0,62; 3,31)	NIE
		Appendektomia	OR=1,34 (0,45; 4,03)	NIE
		Oporność na leczenie steroidami	OR=1,32 (0,56; 3,11)	NIE
		Krótki czas trwania choroby	OR=1,23 (0,61; 2,74)	NIE
		Rodzaj terapii TNF (ADA vs IFX)	OR=0,94 (0,39; 2,25)	NIE
		Manifestacje pozajelitowe	OR=0,91 (0,43; 1,94)	NIE
		Leczenie skojarzone tiopurynami	OR=0,88 (0,32; 2,45)	NIE
		Zabieg chirurgiczny w przeszłości	OR=0,82 (0,38; 1,75)	NIE
		Manifestacje w okolicy odbytu	OR=0,77 (0,36; 1,64)	NIE
		Płeć męska*	OR=0,55 (0,26; 1,16)	NIE
		Charakter zmian chorobowych	b/d	NIE [^]
		Lokalizacja zmian	b/d	NIE [^]
Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej				
<i>Molnar 2013</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu ADA/IFX)	Zwiększenie dawki leku podczas rocznej terapii ADA/IFX	OR=12,96 (1,39; 120,5)	TAK ^{1,2}
		Stosowanie terapii biologicznej w przeszłości	OR=4,23 (1,39; 12,84)	TAK ^{1,3}
		Palenie tytoniu	OR=2,74 (0,99; 7,59)	NIE ⁴
		Podwyższone stężenie CRP w czasie rozpoczęcia rocznej terapii	OR=2,38 (0,92; 6,19)	NIE
		Stosowanie kortykosteroidów w czasie rozpoczęcia rocznej terapii	OR=1,67 (0,97; 2,83)	NIE ⁴
		Płeć żeńska	OR=0,49 (0,19; 1,28)	NIE ⁵
Analiza regresji Coxa				
<i>Molnar 2013</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu ADA/IFX)	Stosowanie terapii biologicznej w przeszłości	HR=2,77 (1,53; 5,0)	TAK
		Podwyższone stężenie CRP w 52. tygodniu leczenia	HR=2,44 (1,31; 4,54)	TAK

*uwzględnione w analizie wieloczynnikowej

[^]istotność statystyczna na podstawie *p*-wartości podanej w badaniu: dla charakteru zmian chorobowych *p*=0,75, natomiast dla lokalizacji zmian *p*=0,67

¹wynik istotny statystycznie również w przypadku uwzględnienia wyłącznie chorych, u których nie stwierdzono steroidozależności (N=108)

²wynik istotny statystycznie również w przypadku uwzględnienia wyłącznie chorych nieleczonych wcześniej lekami z grupy anty-TNF (96/121 chorych); OR=15,8 (95%CI: 1,5; 4)

³wynik istotny statystycznie również w przypadku uwzględnienia wyłącznie chorych, u których nie zwiększono dawki leku podczas rocznej terapii ADA/IFX; OR=3,50 (95% CI: 1,10; 11,1)

⁴wynik istotny statystycznie, na podstawie dodatkowo przeprowadzonej analizy z uwzględnieniem wyłącznie chorych, u których nie stwierdzono steroidozależności (N=108)

⁵wynik istotny statystycznie, na podstawie dodatkowo przeprowadzonej analizy z uwzględnieniem wyłącznie chorych, u których nie zwiększono dawki leku podczas rocznej terapii ADA/IFX; OR=2,92 (95% CI: 1,06; 8,2)

7.12.3. Odpowiedź na ponowne leczenie anty-TNF

Odpowiedź na ponowne leczenie ADA lub IFX stwierdzono u 78,3% chorych w badaniu *Dai 2014*, natomiast ponowne uzyskanie remisji klinicznej raportowano u 54,7% chorych w badaniu *Molnar 2013*. Ponadto, średni czas uzyskania odpowiedzi u chorych w badaniu *Dai 2014* wynosił 3 miesiące (dane dla wszystkich chorych łącznie – ChLC oraz WZJG).

Biorąc pod uwagę wszystkie wyniki przedstawione w badaniach, można zauważyć, że w okresie roku po zakończeniu rocznej terapii ADA lub IFX (łącznie 2 lata), nawet u blisko połowy chorych może wystąpić nawrót choroby. Co więcej wśród tej grupy, rozpoczęcie ponownego leczenia może być nieskuteczne nawet u 40% chorych.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Odpowiedź na ponowne leczenie na podstawie badania *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Podgrupa	n (%)	N
Odpowiedź na ponowne leczenie – chorzy leczeni IFX				
<i>Dai 2014</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu IFX)	Chorzy, u których wystąpił nawrót po roku leczenia IFX	18 (78,3)*	23
Remisja kliniczna – chorzy leczeni anty-TNF				
<i>Molnar 2013</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu ADA/IFX)	Chorzy, u których wystąpił nawrót po roku leczenia ADA/IFX	30 (54,7)	55
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

*odpowiedź występowała średnio 3 miesiące po ponownym rozpoczęciu leczenia IFX (wynik dla wszystkich chorych łącznie – chorzy na ChLC oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego)

Dodatkowo, badaniu *Molnar 2013* podano, iż u 9,1% spośród chorych, u których wystąpił nawrót konieczne było wykonanie zabiegu chirurgicznego.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Zabiegi chirurgiczne w czasie nawrotu na podstawie badania *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Podgrupa	Anty-TNF	
			n (%)	N
Zabiegi chirurgiczne w czasie nawrotu				
<i>Molnar 2013</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu ADA/IFX)	Chorzy, u których wystąpił nawrót po roku leczenia ADA/IFX	5 (9,1)	55
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - wysoka				

7.12.4. Dodatkowe wyniki dotyczące wpływu przerwania skutecznej terapii na dalszy stan kliniczny chorego – wyniki badania ankietowego

[Redacted text block containing survey results]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.13. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez 2 lata

Bezpieczeństwo 2-letniego stosowania adalimumabu zostało ocenione na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012* oraz obserwacyjnego badania *Kestens 2013*, względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Według Cochrane Handbook [21] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Kwalifikacji zdarzeń/działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

7.13.1. Zgony

W obserwacyjnym badaniu *Kestens 2013* nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie 24 miesięcy podawania adalimumabu u chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Częstość występowania zgonów na podstawie obserwacyjnego badania *Kestens 2013*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA eow	
			n (%)	N
<i>Kestens 2013</i>	24 mies.	Zgon	0 (0,0)	100
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

7.13.2. Zdarzenia niepożądane

W eksperymentalnym badaniu *Papamichael 2012* nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego u chorych leczonych ADA przez 24 miesiące.

Natomiast w obserwacyjnym badaniu *Kestens 2013*, częstość występowania zdarzeń niepożądanych mieściła się w granicach 5-16%, w zależności od poszczególnych kategorii zaburzeń klasyfikacji MedDRA. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami były reakcje w miejscu podania (16%) oraz zakażenia oportunistyczne (8%), zakażenia grzybicze (5%), zmiany skórne (5%) oraz dolegliwości mięśni lub stawów (5%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Papamichael 2012* (badanie eksperymentalne) oraz badania *Kestens 2013* (badanie obserwacyjne)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA eow		
			n (%)	N	
Badania eksperymentalne					
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	15	
Badania obserwacyjne					
<i>Kestens 2013</i>	24 mies.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia oportunistyczne ogółem*	8 (8,0) [^]	100
			Gruźlica o ciężkim nasileniu**	1 (1,0)	100

Badanie	OBS	Punkt końcowy		ADA eow	
				n (%)	N
			Zakażenia grzybicze	5 (5,0)	100
<i>Kestens 2013</i>	24 mies.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Dolegliwości mięśni lub stawów	5 (5,0)	100
<i>Kestens 2013</i>	24 mies.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania***	16 (16,0)	100
			Zmiany skórne	5 (5,0)	100
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - krytyczna					

*w tym u dwóch chorych zakażenie wirusem opryszczki lub wirusem ospy wietrznej-półpaśca

**zakażenie oportunistyczne, chory nie stosował leków immunomodulujących

***definiowane jako świąd, duszność, ból głowy, pokrzywka lub reakcje skórne

^3 (37,5%) chorych stosowało równoległe leczenie immunomodulujące

7.14. Ocena bezpieczeństwa rocznego stosowania adalimumabu lub infliksymabu oraz ponownego leczenia tymi lekami w przypadku wystąpienia nawrotu

Bezpieczeństwo rocznego stosowania adalimumabu lub infliksymabu oraz ponownego leczenia tymi lekami w przypadku wystąpienia nawrotu, została oceniona na podstawie obserwacyjnego badania *Molnar 2013* w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

7.14.1. Zdarzenia niepożądane

W obserwacyjnym badaniu *Molnar 2013* w czasie rocznej terapii ADA lub IFX częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 10,7%. Żadne z raportowanych zdarzeń nie było zdarzeniem ciężkim lub też nie prowadziło do przerwania terapii.

Po rozpoczęciu ponownej terapii u chorych z nawrotem, u 5,5% chorych stwierdzono występowanie reakcji w miejscu podania. Ponadto, w publikacji podano informacje, iż u 3,6% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Anty-TNF	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane w czasie rocznej terapii				
<i>Molnar 2013</i>	1 rok	Ogółem	13 (10,7)	121
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	121
		Prowadzące do przerwania terapii	0 (0,0)	121
Zdarzenia niepożądane po rozpoczęciu ponownej terapii – chorzy z nawrotem				
<i>Molnar 2013</i>	b/d	Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	2 (3,6)	55
<i>Molnar 2013</i>	b/d	Reakcje w miejscu podania	3 (5,5)	55
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego - krytyczna				

7.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkową analizę bezpieczeństwa adalimumabu wykonano na podstawie informacji zawartych w raportach PRAC, *ChPL Humira®*, dokumentu wydanego przez FDA oraz danych zamieszczonych na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*.

W wyniku przeszukiwania strony internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*, odnaleziono dwa rekordy (adalimumab oraz Humira®), spełniające kryteria włączenia do dodatkowej analizy bezpieczeństwa. Jednakże zdecydowano o wykorzystaniu jedynie danych o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Humira®.

7.15.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono **9** dokumentów opracowanych przez PRAC, dotyczących stosowania adalimumabu u chorych.

Komunikat PRAC dotyczący technologii związanej z podawaniem adalimumabu

W 2 dokumentach wydanych przez PRAC podano, iż podczas stosowania adalimumabu Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (ang. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) odnotowała 11 przypadków pominięcia dawki

wynikające z wadliwości ampułkostrzykawki. Komitet uznał, za zasadne zamieszczanie tej informacji w ulotce dla chorego produktu leczniczego Humira® oraz przedstawienie propozycji koniecznych do wprowadzenia zmian z tym związanych w czasie 60 dni. W ramach zmian powinna znaleźć się m.in. informacja na temat sposobu i możliwości wymiany wadliwego urządzenia. Komitet uznał za zasadne przedstawienie zbiorczych zestawień odnośnie liczby sprzedanych wadliwych urządzeń, w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa (PSUR, ang. *periodic safety update reports*) z danych zebranych do 31 grudnia 2016 roku [67, 68].

Komunikaty PRAC dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych

W 7 dokumentach wydanych przez PRAC, odnaleziono informacje, że podczas stosowania adalimumabu u chorych raportowano przypadki wystąpienia:

- ⊗ zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*) – na podstawie 9 przypadków raportowanych przez Brytyjską Agencję ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia oraz danych zawartych w internetowej bazie raportowanych zdarzeń niepożądanych EMA (EudraVigilance) [70];
- ⊗ owrzodzeń – w szczególności owrzodzeń skóry, zapalnych owrzodzeń skóry oraz innych przypadków sklasyfikowanych jako owrzodzenia, zgłoszonych w bazie EudraVigilance [69];
- ⊗ glejaka mózgu – na podstawie 5 przypadków oraz inne nowotwory mózgu – na podstawie 7 przypadków zgłoszonych w bazie EudraVigilance [69, 75];
- ⊗ grzybicy skóry – na podstawie 14 przypadków zgłoszonych w bazie EudraVigilance;
- ⊗ konwulsji – na podstawie 35 przypadków zgłoszonych w Wielkiej Brytanii [71, 72, 73, 74,].

Komitet uznał za zasadne przedstawienie zbiorczych zestawień odnośnie występowania zespołu IRIS, owrzodzeń, glejaka mózgu oraz innych nowotworów mózgu, w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa (PSUR) z danych zebranych do dnia 31 grudnia 2013 roku. W przypadku występowania grzybicy skóry, EMA wydała zalecenie do wprowadzenia zmian odnośnie informacji zawartych w *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®* dotyczącej nasilenia objawów grzybicy skóry u chorych w czasie 60 dni. EMA wydała również zalecenie dotyczące przedstawienia zbiorczego zestawienia wszystkich raportowanych przypadków konwulsji, związanych ze stosowaniem adalimumabu w

czasie 60 dni oraz o przedstawienie propozycji zmian zapisu informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa zawartej w *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®* [69, 70, 71, 72, 73, 74, 75].

7.15.2. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [76] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Humira® we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Najczęstsze, u co najmniej 4 000 osób z danym zdarzeniem zgłaszane zdarzenia niepożądane dotyczyły:

- ⊗ zakażeń i zarażeń pasożytniczych – zgłaszano, u co najmniej 4 000 osób z danym zdarzeniem m.in. zakażenia ogółem, zapalenie nosogardzieli, zakażenia grzybicze, grypa;
- ⊗ zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – zgłaszano, u co najmniej 4 000 osób z danym zdarzeniem m. in. reakcje w miejscu podania, zmęczenie, gorączka, astenia;
- ⊗ zaburzeń żołądka i jelit – zgłaszano, u co najmniej 4 000 osób z danym zdarzeniem m.in. nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka;
- ⊗ zaburzeń mięśniowo-szkieletowych – zgłaszano, u co najmniej 4 000 osób z danym zdarzeniem m in. ból mięśniowo-szkieletowy, zespół toczniopodobny, ból kończyn;
- ⊗ nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) – zgłaszano, u co najmniej 4 000 osób z danym zdarzeniem m in.: chłoniak, nowotwór złośliwy skóry, chłoniak niezarniczny [76].

7.15.3. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

7.15.3.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Zakażenia

Chorzy otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Chorych w związku z tym należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira®. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne [8].

Leczenia produktem Humira® nie wolno rozpoczynać u chorych z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U chorych narażonych na gruźlicę lub u takich, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Humira® [8].

Chorych, u których w czasie leczenia produktem Humira® wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u chorego wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Humira® należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira® u chorych z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych [8].

Poważne zakażenia

U chorych otrzymujących produkt Humira® zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznice spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis* [8].

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznice. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami [8].

Gruźlica

U chorych otrzymujących produkt Humira® informowano o gruźlicy, w tym o jej reaktywacji oraz nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej) [8].

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira® wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez chorego gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich chorych należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Humira®. W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy [8].

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Humira®, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Humira®, należy również rozważyć u chorych z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia [8].

Inne zakażenia oportunistyczne

U chorych otrzymujących produkt Humira® obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. U chorych, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Humira® [8].

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U chorych, przewlekłych nosicieli wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV ang. *hepatitis B virus*) (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira®, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem

Humira®, u chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B [8].

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira®, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia chorych będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego [8].

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira®, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych centralnego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo [8].

Reakcje alergiczne

Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne, natomiast rzadko obserwowano ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira®. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu Humira®. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira® i rozpocząć właściwe leczenie [8].

Działanie immunosupresyjne

U chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Humira® nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych [8].

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych produktem z grupy antagonistów TNF [8].

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu Humira® wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu Humira®. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych produktem Humira® [8].

Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub chorych, u których kontynuowano leczenie produktem Humira® po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira® u tych chorych [8].

Wszystkich chorych, a w szczególności tych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Humira®. U chorych leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla [8].

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Humira® zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim chorym stosującym produkt Humira® należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Humira® u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi [8].

Szczepienia

Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u chorych otrzymujących produkt Humira®. Chorzy leczeni produktem Humira® mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych [8].

Zastoinowa niewydolność serca

U chorych otrzymujących produkt Humira® informowano o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira® u chorych z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Humira® jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie tym produktem u chorych, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów [8].

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem Humira® może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Humira® u chorego wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy wówczas kontynuować leczenia tym produktem [8].

Równoczesne podawanie biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDs ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*) lub antagonistów TNF

Nie zaleca się stosowania adalimumabu w skojarzeniu z DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych [8].

Operacje chirurgiczne

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

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u chorych otrzymujących produkt Humira® jest ograniczone [8].

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Humira® nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje [8].

Stosowanie u chorych w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u chorych powyżej 65 r.ż. (3,5%) leczonych produktem Humira® była większa, niż u tych poniżej 65 r.ż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia chorych w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia [8].

7.15.3.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w przypadku produktu Humira® są:

- ⊗ zakażenia (w tym zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok);
- ⊗ reakcje w miejscu podania (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk);
- ⊗ bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe [8].

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira®, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji zapalenia wątroby typu B oraz rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym). Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona [8].

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz o nieznannej częstości działania niepożądane związane ze stosowaniem adalimumabu [8].

Tabela 36.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)	bardzo często
	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów	często
	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków ¹	niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	często
	chłoniak*, nowotwór narządów łitych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak*	niezbyt często
	białaczka	rzadko
	chłoniak T-komórkowy wątrobowo- śledzionowy ¹ , rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry) ¹	częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	bardzo często
	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	często
	samoistna plamica małopłytkowa	niezbyt często
	pancytopenia	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)	często
	sarkoidoza ¹	niezbyt często
	anafilaksja ¹	rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie stężenia lipidów	bardzo często
	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	często
Zaburzenia psychiczne	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bardzo często
	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	często
	udar mózgu ¹ , drżenia mięśniowe, neuropatia	niezbyt często
	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina- Barrégo) ¹	rzadko
Zaburzenia oka	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	często
	podwójne widzenie	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	często
	głuchota, szумы uszne	niezbyt często
Zaburzenia serca	tachykardia	często
	zawał mięśnia sercowego ¹ , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	niezbyt często
	zatrzymanie akcji serca	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak	często
	tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	astma, duszność, kaszel	często
	zator tętnicy płucnej ¹ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹	niezbyt często
	zwłóknienie płuc ¹	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha, nudności i wymioty	bardzo często
	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	często
	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	niezbyt często
	perforacja jelita ¹	rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	bardzo często
	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	często
	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B ¹ , autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹	niezbyt często
	niewydolność wątroby ¹	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)	bardzo często
	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp) ¹ , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie ¹ , świąd	często
	poty nocne, blizna	niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	rumień wielopostaciowy ¹ , zespół Stevensa-Johnsona ¹ , obrzęk naczyń ruchomy ¹ , zapalenie naczyń skóry ¹	rzadko
	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe	bardzo często
	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	często
	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy	niezbyt często
	zespół toczeniopodobny ¹	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, krwiomocz	często
	oddawanie moczu w nocy	niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia erekcji	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	bardzo często
	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka ¹	często
	zapalenie	niezbyt często
Badania diagnostyczne	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	zaburzenia gojenia	często

* działanie niepożądane zgłaszane także z badań kontynuacyjnych metodą otwartej próby

¹ działanie niepożądane zgłaszane także z doniesień spontanicznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* [8]

7.15.4. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie zawierającym charakterystykę produktu Humira® w postaci roztworu do wstrzykiwań, wydanym przez FDA w 2013 roku [77], umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku:

Zakażenia o ciężkim nasileniu

- ⊕ chorzy leczeni adalimumabem, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń o ciężkim nasileniu tj. aktywna postać gruźlicy (w tym reaktywacja gruźlicy utajonej), inwazyjne zakażenia grzybicze, wirusowe, bakteryjne oraz inne zakażenia oportunistyczne, które mogą być przyczyną hospitalizacji lub zgonu (większość

chorych, u których takie zakażenia występowały, jednocześnie przyjmowała inne leki immunosupresyjne m.in. metotreksat lub kortykosteroidy);

- ⊕ jeśli u chorego wystąpiła posocznica bądź zakażenie o ciężkim nasileniu, leczenie adalimumabem należy przerwać;
- ⊕ przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, u chorych należy przeprowadzić test na utajoną postać gruźlicy. Jeżeli wynik jest pozytywny, wówczas należy rozpocząć leczenie gruźlicy przed podaniem produktu Humira®. Wszystkich chorych należy monitorować w zakresie aktywnej postaci gruźlicy, nawet jeżeli test na postać utajoną był negatywny [77].

Nowotwory złośliwe

- ⊕ zgłaszano występowanie chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych. Odnotowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego po wprowadzeniu adalimumabu do obrotu u chorych stosujących inhibitory TNF, w tym adalimumab;
- ⊕ przypadki te miały bardzo agresywny przebieg i kończyły się zgonem. Większość z nich pojawiła się u młodzieży i u młodych dorosłych chorych na ChLC oraz na wrzodziejące zapalenie okrężnicy. Niemal wszyscy z tych chorych otrzymali azatioprynę lub merkaptopurynę wraz z inhibitorem TNF. Nie określono, czy występowanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego związane jest jedynie ze stosowaniem inhibitorów TNF, czy z ze stosowaniem inhibitorów TNF wraz z innymi lekami immunosupresyjnymi;
- ⊕ liczba przypadków wystąpienia nowotworów złośliwych była większa u chorych leczonych adalimumabem w porównaniu z chorymi nie stosującymi tego leku [77].

Inwazyjne zakażenie grzybicze

U chorych, którzy podróżowali lub zamieszkiwali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na grzybicę, u których podczas stosowania adalimumabu rozwinęła się choroba ogólnoustrojowa, należy rozważyć przeciwgrzybiczą terapię empiryczną [77].

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

Należy monitorować chorych będących nosicielami wirusa HBV, podczas terapii oraz kilka miesięcy po jej zakończeniu. W przypadku reaktywacji wirusa, należy zaprzestać stosowania produktu Humira® oraz rozpocząć leczenie antywirusowe [77].

Cytopenia, pancytopenia

Należy poinformować chorych o konieczności skorzystania z opieki medycznej w przypadku rozwoju objawów związanych z niedoborem wszystkich prawidłowych elementów morfotycznych krwi [77].

Ponadto podczas leczenia produktem Humira® może dojść do pogorszenia objawów lub do powstania:

- ⊗ wstrząsu anafilaktycznego lub reakcji alergicznych o ciężkim nasileniu;
- ⊗ choroby demielinizacyjnej;
- ⊗ niewydolności serca;
- ⊗ zespołu toczeniopodobnego (w przypadku nasilenia objawów, należy zaprzestać podawania adalimumabu) [77].

7.15.1. Podsumowanie

Zgodnie z dokumentami włączonymi do analizy bezpieczeństwa, w szczególności zwraca się uwagę, że stosowanie adalimumabu może wpływać na wystąpienie takich zdarzeń/działań niepożądanych jak: zakażenia (zakażenia dróg oddechowych, zakażenia układowe, zakażenia skóry i tkanek miękkich oraz zakażenia grzybicze), stany w miejscu podania, konwulsje, bóle głowy oraz bóle mięśniowo-szkieletowe. Ponadto, ponieważ stosowanie produktu Humira®, działa immunomodulująco, jego stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. Z działaniem tym może być związany, fakt iż u chorych leczonych adalimumabem raportowano występowanie ciężkich zakażeń (tj. posocznica, gruźlica, reaktywacja zapalenia wątroby typu B czy zakażenia oportunistyczne) oraz nowych przypadków nowotworów (m.in. białaczki, chłoniaka). Zwraca się również uwagę na ryzyko występowania zaburzeń w wynikach diagnostycznych (leukopenia, pancytopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, zwiększenie stężenia lipidów). W związku z powyższym zaleca się monitorowanie stanu zdrowia przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w czasie leczenia oraz zaprzestanie stosowania adalimumabem w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

8. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ nie odnaleziono badań analizujących ocenę wpływu przerwania rocznej, skutecznej adalimumabem na dalszy stan kliniczny chorego. Możliwa była jedynie ocena stanu klinicznego chorego po rocznym stosowaniu ADA lub IFX – wyniki podane łącznie (badanie *Molnar 2013*) lub IFX (publikacja *Dai 2014*);
- ⊕ czas trwania terapii u chorych w badaniu *ADHERE* wynosił 116 tygodni (27 mies.), co odbiega od okresów obserwacji w pozostałych badaniach o 3 miesiące. W badaniu *Peters 2014* podano iż mediana czasu leczenia wynosiła 2 lata – niemniej jednak, ponieważ u części chorych leczenie trwało znacznie krócej lub znacznie dłużej, uznano iż nie należy przedstawiać wyników dotyczących bezpieczeństwa podanej dla wszystkich chorych łącznie. W badaniu *Palacios 2008* mediana okresu obserwacji wynosiła 12,6 miesięcy, dlatego w analizie uwzględniono jedynie estymowany wynik po 24 miesiącach leczenia;
- ⊕ w badaniu *ADHERE* dawka indukcyjna wynosiła 80 mg w dawce początkowej oraz 40 mg w kolejnej dawce podanej w 2. tygodniu (dawkowanie zgodne z *ChPL Humira*®, jednakże ADA w ramach *Programu lekowego* podawany jest w dawce początkowej 160 mg oraz w kolejnej dawce 80 mg). W badaniu nie podano również informacji o występowaniu odpowiedzi/nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa. Do badania włączano chorych zarówno z umiarkowaną jak i ciężką, czynną postacią choroby, jednakże mediana wyniku w skali CDAI przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 302 punkty;
- ⊕ w badaniu *Papamichael 2012* dopuszczano możliwość eskalacji dawki w czasie trwania badania (26,7% chorych). Ponadto, nie odnaleziono informacji na temat ciężkości choroby, podano jedynie iż u chorych stwierdzono wczesny nawrót choroby po resekcji jelita, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia;

- ⊗ w badaniu *Peters 2014* eskalację dawki w czasie trwania badania stwierdzono u 40% chorych, ponadto podano jedynie częściowe dane dotyczące odpowiedzi/nietolerancji lub przeciwwskazań do uprzednio stosowanego leczenia;
- ⊗ w badaniu *Kestens 2013* u 89% chorych ADA w fazie podtrzymującej podawany był co 2 tygodnie, natomiast u 9% chorych w odstępach cotygodniowych. Dla 2% chorych schemat dawkowania nie został określony. W czasie trwania badania, eskalację dawki zastosowano u 25% chorych. Ponadto, w publikacji nie odnaleziono informacji na temat dawek stosowanych w fazie indukcji remisji;
- ⊗ w badaniu *Molnar 2013* oraz *Dai 2014* nie podano informacji na temat schematu dawkowania zarówno ADA jak i IFX. Podano jedynie, iż leki te stosowano odpowiednio zgodnie z węgierskimi oraz chińskimi wytycznymi. W badaniu *Molnar 2013* w czasie trwania badania, eskalację dawki zastosowano u 10,4% chorych;
- ⊗ we wszystkich badaniach (z wyjątkiem badania *Papamichael 2012*) chorzy mogli przyjmować leczenie skojarzone (przeważnie z tiopurynami, lekami steroidowymi lub metotreksatem). Odsetek chorych, u których stosowano taką terapię wahał się od około 30 do ponad 80% (szczegółowe dane na temat stosowanego leczenia skojarzonego przedstawiono w załączniku 11.9). Różnice w częstości i długości stosowania leczenia skojarzonego mogły mieć wpływ na skuteczność badanych interwencji oraz na wystąpienie różnic między tymi samymi punktami końcowymi analizowanymi z poszczególnych badań;
- ⊗ chorzy włączeni do badań mogli otrzymywać wcześniej terapię biologiczną: w badaniu *ADHERE* – 51,2% chorych, w badaniu *Papamichael 2012* – 53% chorych przed leczeniem operacyjnym oraz 20% chorych po operacji, a przed leczeniem ADA, w badaniu *Peters 2014* – 62,1% chorych, w badaniu *Palacios 2008* – 95,5% chorych, w badaniu *Dai 2014* – 15,6% chorych, badanie *Molnar 2013* – 20,7% chorych;
- ⊗ liczba chorych w badaniach *Papamichael 2012* (N=15) oraz *Palacios 2008* (N=16) była znacząco niższa w porównaniu do liczebności chorych w pozostałych badaniach.

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu stosowanego przez okres 2 lat względem wpływu przerwania skutecznej terapii biologicznej po roku na dalszy stan kliniczny chorego u dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby.

Ocena skuteczności klinicznej

ADA stosowany przez 2 lata

Na podstawie badań eksperymentalnych wykazano, iż odsetek chorych, którzy uzyskali remisję kliniczną (wynik w skali CDAI<150) w wyniku 2-letniego stosowania ADA wynosił 41,9% dla populacji ITT oraz 67,8% dla populacji PP w badaniu *ADHERE*, natomiast odsetek remisji całkowitej w badaniu *Papamichael 2012* wynosił 55,6%. W badaniu *ADHERE* podano również informację, iż u większości badanych chorych stwierdzono uzyskanie odpowiedzi na leczenie, oceniane na podstawie redukcji wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 oraz o co najmniej 100 punktów, które dla populacji ITT wynosiły odpowiednio 64,6% oraz 58,1%, natomiast dla populacji PP – odpowiednio 93,0% oraz 88,7%. Gojenie błony śluzowej raportowano u 60% chorych w badaniu *Papamichael 2012*, w tym u 20% chorych stwierdzono całkowite wygojenie błony śluzowej (RS-i0), natomiast u 40% chorych tylko jej częściowe gojenie (RS-i1).

Na podstawie badania *Papamichael 2012* wykazano, że u 26,7% chorych po 2 latach leczenia nadal obserwowano aktywną klinicznie, natomiast u 20% chorych aktywną serologicznie postać choroby. Częstość hospitalizacji chorych raportowana w badaniu *ADHERE*, wynosiła 23,1%, przy czym hospitalizacja była związana z chorobą u 17,3% chorych. W publikacji podano również estymowane ryzyko hospitalizacji, które wynosiło 30% (ogółem) oraz 23% (hospitalizacja związana z chorobą).

Ocenę jakości życia przeprowadzono w badaniu *ADHERE*, w oparciu o uzyskanie remisji klinicznej na podstawie kwestionariusza IBDQ, którą po 2 latach leczenia ADA uzyskało 40,4% badanych chorych.

Ocena skuteczności praktycznej

ADA stosowany przez 2 lata

Odpowiedź na leczenie (bez konieczności przyjmowania steroidów) odnotowano u około 40% chorych (badanie *Kestens 2013*). Natomiast estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na 2-letnie leczenie, wynosiło około 70% (badanie *Peters 2014*) oraz około 36% (badanie *Palacios 2008*). Rozbieżność wyników mogła wynikać ze znacznej różnicy w liczebności grup (438 vs 16 chorych), a także z faktu iż w badaniu *Palacios 2008* prawie wszyscy chorzy (95%) otrzymywali wcześniej terapię IFX, w badaniu *Peters 2014* odsetek był znacznie niższy i wynosił 62%, natomiast w badaniu *Kestens 2013* do badania włączano wyłącznie chorych, którym nie podawano uprzednio terapii biologicznej. Niemożliwe było odniesienie ww. wyników w stosunku do wyników z badań eksperymentalnych, z uwagi na odmienną definicję punktów końcowych w poszczególnych badaniach.

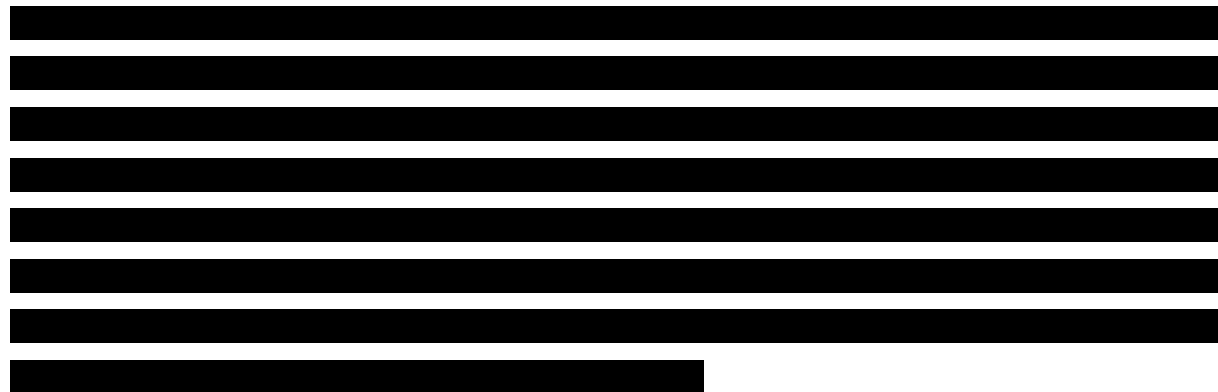
Częstość hospitalizacji chorych raportowanych w badaniu *Kestens 2013*, było zbliżona do wyniku otrzymanego na podstawie badania eksperymentalnego i wynosiła 25,0% dla wszystkich hospitalizacji ogółem oraz 15,6% dla hospitalizacji związanych z chorobą. W badaniu tym podano również, iż u 25% chorych podczas terapii, konieczne było równoległe przyjmowanie leków steroidowych. Ponadto, u jednego chorego stwierdzono steroidozależność.

ADA/IFX stosowane przez rok a następnie przerwanie terapii

Całkowitą remisję u chorych leczonych infliksymabem przez rok czasu, na podstawie badania *Dai 2014*, stwierdzono u 56,9% chorych, natomiast remisję kliniczną (wynik w skali CDAI<150) uzyskało 84,4% chorych, a gojenie błony śluzowej stwierdzono u 71,6% chorych. W badaniu *Molnar 2013*, wśród wszystkich chorych, którzy uzyskali remisję kliniczną i u których wykonano kolonoskopię, gojenie błony śluzowej raportowano u 34,9% chorych.

Po zakończeniu terapii ADA/IFX w rocznym horyzoncie czasowym, nawrót kliniczny wystąpił u 21,1% chorych z badania *Dai 2014* oraz u 45,5% chorych z badania *Molnar 2013*. Czas do nawrotu klinicznego wynosił odpowiednio 4,8 miesięcy oraz 6 miesięcy. Aktywność choroby mierzona w skali CDAI w momencie nawrotu była zbliżona do wartości początkowej (przed rozpoczęciem terapii biologicznej). Stężenie CRP u chorych z nawrotem był wyższe o blisko

1/3 w porównaniu do wartości początkowej. Na podstawie analizy czynnikowej wykazano, iż na wystąpienie nawrotu (konieczności ponownego leczenia), wpływ miały takie czynniki jak m.in. zwiększenie dawkowania leku podczas rocznej terapii, stosowanie kortykosteroidów w czasie rozpoczęcia rocznego leczenia, stosowanie terapii biologicznej w przeszłości, podwyższony stężenie CRP przed rozpoczęciem terapii oraz palenie tytoniu. Nie stwierdzono natomiast zależności m.in. w odniesieniu do takich czynników jak: rodzaj stosowanej terapii (ADA vs IFX), czas trwania choroby, jej lokalizacja oraz charakter zmian.



Odpowiedź na ponowne leczenie ADA lub IFX stwierdzono u 78,3% chorych w badaniu *Dai 2014* oraz u 54,7% chorych w badaniu *Molnar 2013*. Ponadto, średni czas uzyskania odpowiedzi u chorych w badaniu *Dai 2014* wynosił 3 miesiące.

Biorąc pod uwagę wszystkie wyniki przedstawione w badaniach, należy przypuszczać, że w okresie roku po zakończeniu rocznej terapii ADA lub IFX (łącznie 2 lata), nawet u blisko połowy chorych może wystąpić nawrót choroby. Co więcej wśród tej grupy, rozpoczęcie ponownego leczenia może być nieskuteczne nawet u 40% chorych. Ponadto, analiza jedno- oraz wieloczynnikowa wykazała, iż chorzy u których uprzednio stosowano terapię biologiczną, byli bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia ponownego nawrotu. W związku z powyższym skuteczniejszą formą terapii wydaje się być długoletnie stosowanie skutecznej terapii bez jej przerywania po roku czasu.

Ocena bezpieczeństwa

ADA stosowany przez 2 lata

W eksperymentalnym badaniu *Papamichael 2012* w trakcie 24 miesięcy podawania ADA, nie odnotowano wystąpienia żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Natomiast, w ocenie bezpieczeństwa praktycznego (badanie *Kestens 2013*), raportowano występowanie takich zdarzeń niepożądanych jak: reakcje w miejscu podania (16%),

zakażenia oportunistyczne (8%), zakażenia grzybicze (5%), zmiany skórne (5%) oraz dolegliwości mięśni lub stawów (5%). Nie odnotowano natomiast zgonów chorych.

ADA stosowany przez rok

W obserwacyjnym badaniu *Molnar 2013* w czasie rocznej terapii ADA lub IFX, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 10,7%. Po rozpoczęciu ponownej terapii u chorych z nawrotem, u 3,6% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu, a u 5,5% chorych stwierdzono występowanie reakcji w miejscu podania.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* oraz ostrzeżenia i komunikaty o bezpieczeństwie stosowania adalimumabu wydane przez FDA, EMA i *Europejską bazę danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*, w których zwraca się szczególną uwagę na wpływ adalimumabu na występowanie takich zdarzeń lub działań niepożądanych jak: zakażenia (zakażenia dróg oddechowych, zakażenia układowe, zakażenia skóry i tkanek miękkich oraz zakażenia grzybicze), reakcje w miejscu podania, bóle głowy, konwulsje, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych. Ponadto, ponieważ stosowanie produktu Humira®, działa immunomodulująco, jego stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku z powyższym zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia chorych przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w czasie leczenia oraz zaprzestanie przyjmowania adalimumabu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Wnioski

Biorąc pod uwagę odnalezione badania, można stwierdzić iż dwuletnie stosowanie ADA skutkowało uzyskaniem remisji klinicznej u około 50-70% chorych, natomiast u chorych, którzy skutecznie stosowali terapię biologiczną przez rok (a następnie przerwali terapię), w czasie kolejnego roku, nawet u blisko 50% chorych obserwowano nawrót choroby (mediana czasu do nawrotu – około 5 miesięcy) i spowodowaną nim konieczność ponownego leczenia. Co więcej, wśród chorych z nawrotem, ponowną odpowiedź uzyskało niewiele ponad 50% chorych. W związku z powyższym, z pewnym ograniczeniem można wnioskować, iż dwuletnie stosowanie adalimumabu przyczynia się do dłuższego utrzymania remisji, a co za tym idzie braku objawów u chorych. Należy podkreślić, iż każde zaostrzenie objawów choroby skutkuje najczęściej wystąpieniem trudności w zwyczajowym funkcjonowaniu

chorego oraz znacznym obniżeniem jakości życia, a także może prowadzić do wystąpienia powikłań.

Profil bezpieczeństwa adalimumabu można uznać za akceptowalny. Należy jednakże pamiętać o wyżej opisanych ostrzeżeniach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, z którymi wiąże się konieczność monitorowania stanu zdrowia przed oraz podczas trwania terapii.

Aktualnie leczenie ADA w Polsce odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)* maksymalnie przez okres 12 miesięcy. Jeśli po zakończeniu leczenia, u chorego wystąpi zaostrzenie choroby, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu (przedłużenie udziału w programie lekowym), jednak nie wcześniej niż po 8 tygodniach. Zaostrzenie objawów (nawrót choroby), wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym jest nie dopuszczenie do wystąpienia nawrotów choroby, a w związku z tym umożliwienie podawania ADA przez 2-letni okres czasu bez przerywania terapii.

Na podstawie powyższej analizy można uznać za zasadne stosowanie terapii adalimumabem przez okres 2 lat, w ramach obecnego *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*, w leczeniu dorosłych chorych na czynną, ciężką postać choroby Leśniowskiego-Crohna, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby.

10. Dyskusja

Wyniki analizy przeprowadzonej w ramach niniejszego raportu wskazują na skuteczność stosowania adalimumabu w odniesieniu do kluczowych efektów zdrowotnych warunkujących skuteczność terapii stosowanej w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (uzyskanie remisji). Profil bezpieczeństwa badanej interwencji wydaje się być akceptowalny, przy czym w związku z immunosupresyjnym działaniem adalimumabu, stosowanie tego leku może wiązać się z występowaniem specyficznej grupy działań niepożądanych i powinno być poddane ścisłemu monitorowaniu.

Jakość danych z wszystkich badań włączonych do analizy oceniono wg zaleceń GRADE na bardzo niską. Punkty końcowe oceniane w analizie mają wagę krytyczną (remisja, remisja w ocenie jakości życia, odpowiedź kliniczna, nawrót kliniczny, zgony oraz zdarzenia niepożądane) lub wysoką (pozostałe punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności). Szczegółowy opis oceny w rozdziale 7.10.3.

Wiarygodność wewnętrzna analizy została oceniona na podstawie jakości badań. Wyniki dla interwencji badanej oparto zarówno o badania eksperymentalne jak i obserwacyjne (w tym badania jednoramienne oraz pojedyncze ramiona z badań prowadzonych z grupą kontrolną). Ponadto, ze względu, na fakt, iż w ramach analizy wyników dla komparatora, odnaleziono wyłącznie badania obserwacyjne (możliwe było jedynie przeprowadzenie praktycznej oceny dla komparatora), a także w wyniku występowania rozbieżności w odniesieniu do definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach, uznano za możliwe przeprowadzenie wyłącznie ograniczonego wnioskowania dotyczącego porównania niektórych punktów końcowych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia. W raporcie uwzględniono zarówno badania eksperymentalne jak i obserwacyjne dla interwencji badanej. Nie odnaleziono natomiast eksperymentalnych badań klinicznych dla komparatora. We włączonych do analizy badaniach analizowano wyniki w podgrupach chorych jak najściślej odpowiadających populacji docelowej niniejszego raportu. Stwierdzono natomiast, że w części włączonych badań nie odnaleziono wszystkich informacji, potrzebnych do pełnej oceny aktywności choroby, odpowiedzi lub przeciwwskazań do leczenia glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, a w przypadku chorych z obecnością przetok okołodobytowych – informacji dotyczącej odpowiedzi na uprzednie leczenie antybiotykami i leczenie chirurgiczne

w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym. Jednakże u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia, stwierdzono czynną, ciężką postać choroby lub obecność przetok. Ponadto, u części badanych chorych stwierdzono odchylenia w stosunku do schematu dawkowania leków oraz dawki terapii indukcyjnej względem dawek stosowanych w ramach *Programu lekowego* lub też nie odnaleziono informacji pozwalającej na ocenę schematu dawkowania leków. Niemniej jednak, u większości chorych stosowano zbieżne z zalecanymi dawki leków, a ewentualne zmiany częstości ich podawania następowały w trakcie badania. Ocenę punktów końcowych w badaniach wykonywano na podstawie różniącej się od siebie metodyki (rozbieżne definicje punktów końcowych). Pomimo ww. ograniczeń badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w praktyce klinicznej.

Uwzględnione w analizie efekty zdrowotne są istotne klinicznie i mają bezpośredni wpływ na jakość życia chorych.

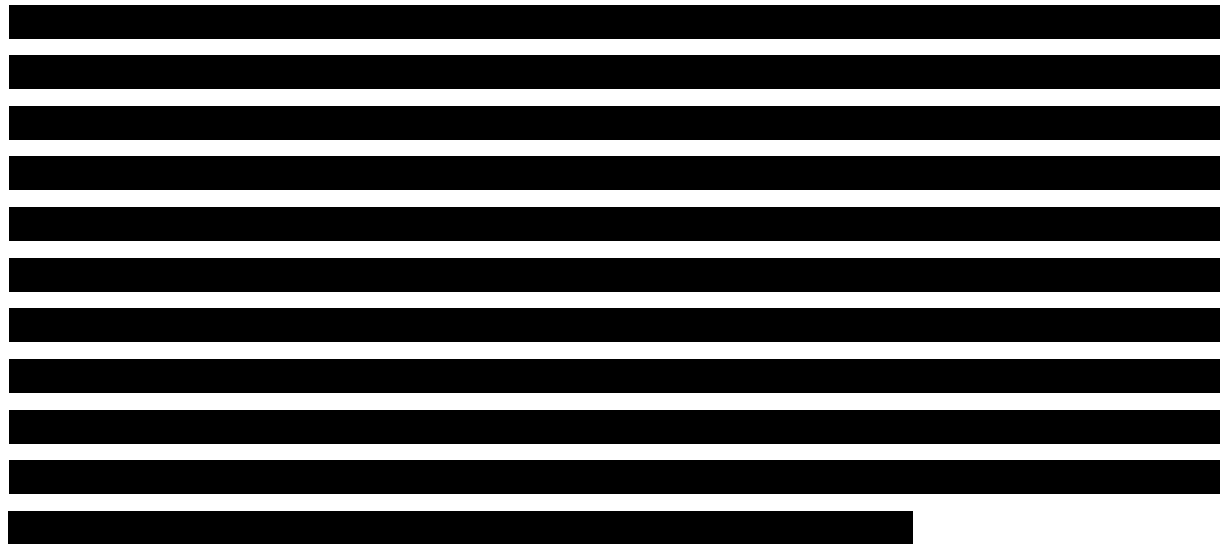
W rejestrze badań klinicznych odnaleziono 1 trwające badanie kliniczne będące w fazie przed rozpoczęciem rekrutacji chorych, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania adalimumabu u chorych na ChLC leczonych zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Nie odnaleziono informacji umożliwiającej bardziej szczegółowe scharakteryzowanie populacji włączanych chorych, jednakże uznając, iż aktualne międzynarodowe wytyczne zalecają stosowanie ADA u chorych na ChLC o ciężkiej aktywności, u których stwierdzono nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowo stosowanych terapii, można uznać iż populacja w badaniu będzie zbliżona do populacji docelowej niniejszego raportu.

W niniejszej analizie przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez okres 2 lat, względem wpływu przerwania leczenia biologicznego po roku skutecznej terapii na następujący po nim stan kliniczny chorego.

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest jednostką chorobową, charakteryzującą się występowaniem przewlekłych zmian zapalnych na całym odcinku przewodu pokarmowego lub na jego fragmentach. Z uwagi na charakterystyczny rzutowo-remisyjny przebieg choroby ważne jest uzyskanie, a następnie utrzymanie u chorego stanu remisji, w którym nie występują objawy choroby lub są one łagodne i w istotny sposób nie ograniczają funkcjonowania chorego.

W przeprowadzonej analizie w populacji docelowej, wykazano iż 2-letnia terapia adalimumabem wiąże się z uzyskaniem remisji klinicznej u około 50-70% chorych, natomiast

u chorych, którzy skutecznie stosowali ADA przez rok, w czasie kolejnego roku, nawrót choroby mógł wystąpić nawet u połowy chorych, przy czym mediana czasu do nawrotu wynosiła około 5 miesięcy. Nawrót choroby implikował za sobą konieczność rozpoczęcia ponownego leczenia. Wśród chorych, poddanych kolejnej terapii biologicznej, brak odpowiedzi stwierdzono u około 40% chorych. Pomimo iż, na kolejną linię leczenia odpowiedź uzyskał znaczny odsetek chorych, kluczowym aspektem wydaje się krótki czas do wystąpienia nawrotu po zakończeniu rocznej terapii. Biorąc pod uwagę wszystkie wyniki z badań dla komparatora, można wnioskować, iż w czasie kolejnego roku u znaczącego odsetka chorych można się było spodziewać wczesnego nawrotu choroby, w tym również nawrotu nieodpowiadającego na kolejną linię leczenia biologicznego.



Analizując stan kliniczny chorych na ChLC, należy wziąć pod uwagę taki punkt istotny klinicznie jak jakość życia chorych. Remisję kliniczną na podstawie oceny jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza IBDQ, uzyskało około 40% chorych po 2 latach leczenia. Z uwagi na brak wyników dla komparatora odnoszących się do jakości życia, niemożliwe było przeprowadzenie pełnego wnioskowania. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę dane literaturowe wskazujące, iż zaostrzenia objawów występujące w nieswoistych stanach zapalnych jelit (w tym również w ChLC), w istotny sposób utrudniają wykonywanie codziennych obowiązków oraz funkcjonowanie społeczne, wpływając tym samym na pogorszenie jakości życia u chorych, podjęto próbę ograniczonej oceny jakości życia na podstawie pozostałych analizowanych punktów końcowych [2, 12].

Jak wspomniano wcześniej, jakość życia chorego w głównej mierze ulega poprawie w czasie remisji, natomiast pogorszeniu w przypadku uaktywnienia choroby. W przypadku długotrwałego stosowania adalimumabu, u większości chorych obserwuje się utrzymujący

się stan remisji, co w znaczący sposób może skutkować lepszą jakością życia u chorych, potwierdzoną stosunkowo niskim odsetkiem hospitalizacji chorych (25%). Po przerwaniu rocznej, skutecznej terapii, w czasie kolejnego roku, przez wzgląd na duży odsetek nawrotów, jakość życia chorych może ulec znaczącemu pogorszeniu, przez charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz towarzyszące nim objawy ogólne. Warte uwagi może być, iż u chorych w momencie nawrotu, aktywność choroby określano jako ciężką (ciężkie nasilenie objawów). Dodatkowo, występowanie nawrotów lub zaostrzeń jest obarczone ryzykiem powstawania powikłań, tj. powstawanie przetok, ropni, zwężeń światła jelita, a także występowania manifestacji pozajelitowych (zapalenie stawów, objawy skórne). W związku z wystąpieniem choroby o ciężkiej aktywności, oprócz potrzeby wdrożenia kolejnej linii leczenia, prawdopodobna wydaje się także konieczność hospitalizacji części chorych (a także leczenia chirurgicznego) oraz wdrożenia leczenia objawowego.

Co więcej, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki świadczące o prawdopodobnym wpływie stosowania terapii biologicznej w przeszłości, na wystąpienie nawrotu, w kolejnych liniach. Powyższe dane mogą sugerować, iż wielokrotne rozpoczęcie leczenia biologicznego, może wykazywać mniejszą skuteczność względem długoletniego stosowania tych leków przez przerywanie terapii.

Z dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa adalimumabu, uznać można że jego profil bezpieczeństwa wydaje się być akceptowalny. Należy jednak w szczególności wziąć pod uwagę immunomodulujący wpływ leków biologicznych i wiążące się z nim ryzyko występowania zakażeń, w tym również zakażeń oportunistycznych. W związku ze sposobem podawania leku (iniekcja podskórna) u chorych mogą występować reakcje w miejscu podania. Jednakże, nie odnaleziono danych świadczących o ciężkim nasileniu tych działań. Analizując stosunek ryzyka do korzyści płynących ze stosowania adalimumabu, można go uznać za korzystny, w szczególności biorąc pod uwagę uciążliwość objawów występujących w momencie nawrotu choroby oraz wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie u chorych.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 2 opracowania wtórne, w których analizowane były wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa 2-letniego stosowania adalimumabu. Ich wyniki w zakresie oceny indukcji i podtrzymaniu remisji w ChLC potwierdzają skuteczność, bezpieczeństwo oraz wpływ na poprawę jakości życia chorych podczas stosowania terapii adalimumabem. W analizowanych przeglądach opierano się na wynikach włączonego do analizy wieloletniego badania *ADHERE*.

W ramach jak najszerszego podejścia do analizowanego problemu, a także w celu poparcia powyższego wnioskowania, odnaleziono dokument wydany przez zespół ekspertów EPACKT, w którym rozważana jest potrzeba wydłużenia zalecanego czasu leczenia stosowanego w chorobie Leśniowskiego-Crohna [32]. Wstępne wnioski ekspertów sugerują, iż zasadne jest wydłużenie stosowania terapii biologicznej u chorych nawet do 4 lat lub do 2 lat, w przypadku chorych, którzy uzyskali stan głębokiej remisji. Ponadto, w polskich wytycznych wydanych przez PUO w 2013 roku, zalecane jest rozważenie przedłużenia terapii biologicznej powyżej roku, w przypadkach choroby o ciężkim przebiegu, powikłanych lub w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych [57].

Biorąc pod uwagę powyższe, należy uznać za zasadne wnioskowanie o przedłużenie finansowania adalimumabu z roku czasu do 2 lat, w ramach aktualnego *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*, w populacji docelowej.

11. Załączniki

11.1. Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)

Tabela 37.

Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) – adalimumab oraz infliksymab w leczeniu dorosłych chorych

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>A. Leczenie infliksymabem</p> <p>1. Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.</p> <p>1.1 Kryteria włączenia</p> <p>1) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy:</p> <p>a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub</p> <p>b) występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub</p> <p>2) obecność przetok okołoodbytowych, 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 okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia infliksymabem w programie</p> <p>1) Terapia indukcyjna - 6 tygodni;</p> <p>2) Leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy</p>	<p>1. Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.</p> <p>Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg mc w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następane dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym należy podawać infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni.</p> <p>Dopuszczalne są uzasadnione odstępstwa od podanego schematu, nieprzekraczające jednak odstępu między kolejnymi dawkami.</p> <p>2. Leczenie adalimumabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.</p> <p>3.1. W ramach terapii indukcyjnej:</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia infliksymabem</p> <p>1) morfologia krwi obwodowej;</p> <p>2) aminotransferaza alaninowa (AIAT);</p> <p>3) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>4) poziom kreatyniny w surowicy;</p> <p>5) białko C-reaktywne;</p> <p>6) badanie ogólne moczu;</p> <p>7) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>8) antygen HBs;</p> <p>9) przeciwciała anty HCV;</p> <p>10) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>11) stężenie elektrolitów w surowicy;</p> <p>12) RTG klatki piersiowej;</p> <p>13) EKG z opisem;</p> <p>14) obliczenie wartości wskaźnika CDAI u pacjentów powyżej 18 roku życia.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia infliksymabem</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

<p>od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu leczenia infliksymabem</p> <p>W przypadku wystąpienia przynajmniej 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) przewlekłą niewydolność wątroby; 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każdą czynną postępującą chorobę wątroby; 10) ciąża 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 – chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego). <p>4. Zakończenie leczenia infliksymabem</p> <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> <p>W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksymabem lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty- TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego, możliwa jest</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>3.2. W leczeniu podtrzymującym adalimumab podaje się w dawce 40 mg podskórnym co 14 dni.</p> <p>Dopuszczalne są uzasadnione 1-2 dniowe odstępstwa od podanego schematu.</p>	<p>W przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym u osób dorosłych, świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać, co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku 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, co 8 tygodni.</p> <p>3. Badania przy kwalifikacji do leczenia adalimumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej; 2) aminotransferaza alaninowa(AIAT); 3) aminotransferaza asparaginianowa(AspAT); 4) poziom kreatyniny w surowicy; 5) białko C-reaktywne; 6) badanie ogólne moczu; 7) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon 8) antygen HBs; 9) przeciwciała anty HCV; 10) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo); 11) stężenie elektrolitów w surowicy; 12) RTG klatki piersiowej; 13) EKG z opisem; 14) obliczenie wartości wskaźnika CDAI. <p>4. Monitorowanie leczenia adalimumabem</p> <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</p>
---	--	--

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.

B. Leczenia adalimumabem

Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

1. Do programu mogą zostać włączeni pacjenci w przypadku wystąpienia łącznie następujących kryteriów:

- 1) Wiek pacjenta: 18 lat i więcej;
- 2) Ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy:
 - 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
 - c) obecności przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym - niezależnie od nasilenia choroby.

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.

Pacjenci leczeni adalimumabem otrzymują i zapoznają się ze specjalną kartą informującą o możliwych zagrożeniach oraz dołączoną do leku ulotką dla pacjenta.

2. Określenie czasu leczenia w programie

- 1) terapia indukcyjna adalimumabem – trwa 12 tygodni;
- 2) leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą) jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej.

3. Kryteria wyłączenia z programu leczenia adalimumabem

W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:

obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI.

W przypadku stosowania adalimumabu w ramach leczenia podtrzymującego, co najmniej raz na 3 miesiące świadczeniodawca wykonuje u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI.

5. Monitorowanie programu

1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

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) ciąża 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).

4. Zakończenie leczenia adalimumabem

Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku:

- 1) brak efektów leczenia;
- 2) wystąpienie działań niepożądanych leczenia;
- 3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.

Zakończenie leczenia następuje w przypadku spełnienia przynajmniej jednego kryterium wymienionych w punktach od 1 do 3.

W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia adalimumabem lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty- TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu.

W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia adalimumabem 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.

11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 38

Trwające badanie kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Long-Term Non-Interventional Registry to Assess Safety and Effectiveness of HUMIRA® (Adalimumab) in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (CD)	NCT00524537	Badanie trwające, w fazie przed rozpoczęciem rekrutacji chorych	AbbVie	Obserwacyjne, prospektywne kohortowe, międzynarodowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania adalimumabu u chorych na ChLC leczonych zgodnie z lokalnymi zaleceniami.	31 sierpnia 2007	Grudzień 2015

Data ostatniego wyszukiwania: 11.03.2015r.

11.3. Badanie ankietowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

11.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 40.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdz. 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdz. 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdz. 5 i 0
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdz. 7
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdz. 7.3 i 7.9
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdz. 7.4.3 i 7.6.3 i 7.12 i 7.14

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdz. 7.4.3 i 7.10
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdz. 7.3.1 i 7.4.1 i 7.5.1 i 7.6.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdz. 7.3 i 7.4 i 7.5 i 7.6 i 11.10
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdz. 7.10 i 11.9
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdz. 7.10 i 11.9
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdz. 7.10 i 11.9
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdz. 7.10 i 11.9
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdz. 7.10 i 11.9
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdz. 7.10 i 11.9
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdz. 11.9
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdz. 7.10 i 11.9
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdz. 7.10.3 i 7.12 i 7.13 i 7.14

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdz. 7.15

11.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 41.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I, II i III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	D2E7 or Humira or adalimumab or Trudexa	4 235	768	9 770 [^]
#2	"Inflammatory Bowel Disease" or "Regional Enteritis" or "Crohn's" or Crohns or crohn or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis	116 373	5 467	134 411
#3	#1 AND #2	1 113	173*	2 668
#4	random OR random* OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR systematic* OR review OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	12 108 921	n/d	12 106 586 ^{^^}
#5	#3 AND #4	850	n/d	2 232

*publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 100, innych niż baza CENTRAL – 73, w tym: Cochrane Reviews 28, Other Reviews 17, Technology Assessments 13, Economic Evaluations 15

[^]zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^{^^}zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 04.02.2015 r.

Tabela 42.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – IV etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	infliximab OR "MAb cA2" OR "monoclonal antibody cA2" OR Remicade	9 765	1 076	17 176 [^]
#2	"Inflammatory Bowel Disease" or "Regional Enteritis" or "Crohn's" or Crohns or crohn or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis	116 373	5 467	134 411
#3	#1 AND #2	3 819	350	6 616
#4	stop OR stop* OR discontinuation OR discontinuat* OR finish OR finish* OR end OR end* OR cessation OR termination OR terminat* OR interruption	912 527	218 408	2 809 957
#5	#3 AND #4	403	187*	1 975
#6	random OR random* OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask*	10 840 765	n/d	10 498 918 ^{^^}
#7	#5 AND #6	329	n/d	1 653

*publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 113, innych niż baza CENTRAL – 74, w tym: Cochrane Reviews 56, Other Reviews 9, Technology Assessments 1, Economic Evaluations 8

[^]zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^{^^}zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 04.02.2015 r.

11.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 43

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	(adalimumab OR Humira) AND crohn*	43
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(adalimumab OR Humira) AND crohn*	279
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	(adalimumab OR Humira) AND crohn*	33
Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/PL/index.html	Adalimumab	1
	Humira	1
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	(adalimumab OR Humira) AND crohn	65
URPLWMIPIB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Humira	4
	adalimumab	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 11.03.2015 r.

11.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do I etapu analizy

Tabela 44.
Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących 2-letniego stosowania adalimumabu u chorych na ChLC

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Huang 2011 [79]	5/5	Baza Medline (1966 – czerwiec 2010), Embase (1980 – czerwiec 2010), PubMed (maj 2010), The Cochrane Controlled Trial Register (1. kwartał 2010 roku), <i>United European Gastroenterology Week</i> , <i>Digestive Disease Week of AGA</i>	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności adalimumabu u chorych na ChLC.	4 badania RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne) (5 publikacji) dotyczące stosowania adalimumabu u dorosłych chorych na ChLC w tym: 1 badanie dotyczące 2-letniego okresu leczenia (badanie <i>ADHERE</i>).	Długotrwałe leczenie podtrzymujące ADA jest skuteczne oraz bezpieczne. Po 116 tygodniach stosowania ADA odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie wynosił około 63%, natomiast remisję uzyskało około 50% chorych (wynik dla podgrupy ADA eow).
Oussalah 2010 [83]	4/5	Baza Medline (1966 – sierpień 2009), The Cochrane Library (wydanie 3, 2009), Embase (1996 – 38 tyg. 2009 roku), Ovid Medliner (1996 – sierpień 2009 (38 tygodni)) oraz abstrakty konferencyjne: <i>Digestive Disease Week</i> , <i>United European Gastroenterology Week</i> (2004-2009), ECCO (2006-2009)	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności leków z grupy anty-TNF w ChLC (postać luminalna i postać z obecnością przetok) oraz w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) u dzieci i dorosłych chorych leczonych przez co najmniej 12 miesięcy.	41 publikacji dotyczących stosowania leków z grupy anty-TNF u chorych na ChLC, w tym: 38 publikacji dotyczących leczenia dorosłych chorych, w tym 1 badanie <i>ADHERE</i> (7 publikacji) oceniających stosowanie adalimumabu, w których podano wyniki dla 2-letniego okresu leczenia.	Skuteczność ADA podawanego przez 116 tyg.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odsetek remisji u chorych wynosił 67-72% (publikacja <i>Panaccione 2009</i> oraz <i>Loftus 2009</i>); ⊗ odsetek remisji wolnej od stosowania leków steroidowych wynosił 27% (publikacja <i>Kamm 2009</i>); ⊗ odsetek remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia u chorych (wynik oceny kwestionariusza IBDQ) wynosił 60-64% (publikacja <i>Loftus 2009</i> oraz <i>Schwartz 2009</i>); ⊗ liczba hospitalizacji w przeliczeniu na osoborok była równa 0,12 (publikacja <i>Panaccione 2009</i>); ⊗ odsetek chorych u których stwierdzono wyleczenie przetok wynosił 31% (publikacja <i>Schwartz 2009</i>). W przeglądzie nie podano wyników przedstawionych z ww. publikacjach w podziale na podgrupy chorych: ADA eow oraz ADA podawany w odstępach cotygodniowych.

11.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do III etapu analizy

Tabela 45.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa rocznego stosowania adalimumabu względem infliksymabu

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką	Charakterystyka chorych	Wnioski dotyczące porównania ADA względem IFX
<i>Hazlewood 2015 [78]</i>	4/5	Baza Medline, Embase, the Cochrane Central (czerwiec 2014), materiały konferencyjne (styczeń 2007 – czerwiec 2014)	Porównanie skuteczności terapii stosowanych w celu indukcji oraz podtrzymania remisji (w tym ADA oraz IFX) u dorosłych chorych na ChLC.	<u>39 badań RCT</u> , w tym: 15 badań dotyczących leków anti-TNF.	Dorośli chorzy na ChLC. Czas trwania terapii: ⊗ indukcja remisji – 4-17 tyg.; ⊗ podtrzymanie remisji – min. 24 tyg.	Metaanaliza sieciowa wykazała, iż adalimumab w porównaniu z infliksymabem wykazuje porównywalną skuteczność w indukcji remisji (OR=1,0; 95% CI: 0,32; 2,4) oraz w fazie podtrzymania remisji (OR=1,8; 95% CI:0,94; 3,4).
<i>Singh 2014 [89]</i>	5/5	Baza Ovid Medline, Ovid Embase, Ovid Cochrane, Web of Science, Scopus (1 stycznia 1985 – 30 września 2013), materiały konferencyjne (2005 – 2013 rok)	Porównanie skuteczności terapii biologicznych stosowanych w celu indukcji oraz podtrzymania remisji (w tym ADA oraz IFX) u chorych na ChLC o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.	<u>17 badań RCT</u> , w tym: 11 badań dla analizy fazy indukcji remisji oraz 9 badań dla analizy fazy podtrzymania remisji	Dorośli chorzy na ChLC o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (CDAI >220 oraz <450, nie stosujący uprzednio terapii anti-TNF). Czas trwania terapii: ⊗ indukcja remisji – min. 14 dni.; ⊗ podtrzymanie remisji – min. 22 tyg.	Metaanaliza sieciowa wykazała, iż Infliksymab wykazuje porównywalną skuteczność względem adalimumabu w indukcji remisji (RR=0,49; 95% CI: 0,11; 1,85) oraz w jej podtrzymaniu (RR=1,56; 95% CI: 0,26; 8,92). W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa błędu związanego z heterogenicznością populacji, zawężono kryterium populacji do chorych nieleczonych uprzednio lekami z grupy anti-TNF (wyniki dla indukcji remisji) oraz do chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną (wyniki dla podtrzymania remisji). Zastosowano również ograniczenia dotyczące definicji punktów końcowych.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką	Charakterystyka chorych	Wnioski dotyczące porównania ADA względem IFX
<i>Stidham 2014 [90]</i>	4/5	Baza PubMed, Embase (31 sierpnia 2013 roku)	Porównanie skuteczności terapii biologicznych stosowanych w celu indukcji oraz podtrzymania remisji (ADA, IFX oraz CEP) u chorych na ChLC	10 badań RCT, w tym: 3 badania dla analizy fazy indukcji remisji (2 dla ADA, 1 dla IFX) oraz 3 badania dla analizy fazy podtrzymania remisji (2 dla ADA, 1 dla IFX)	Chorzy na ChLC. Czas trwania terapii: ⊕ indukcja remisji – 12 tyg.; ⊕ podtrzymanie remisji – 24-30 tyg.	Metaanaliza sieciowa wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ocenie skuteczności infliksymabu w porównaniu z adalimumabem w indukcji remisji (IFX vs. ADA: RR=1,52, 95% CI: 0,20; 17,46) oraz w podtrzymaniu remisji (ADA vs IFX: RR=1,42; 95% CI: 0,17; 9,27).
<i>Vogelaar 2009 [91]</i>	4/5	Baza Medline (1980 – styczeń 2009)	Ocena jakości życia u chorych na IBD stosujących leczenie biologiczne (w tym ADA oraz IFX).	8 badań RCT, w tym: 1 badanie dotyczące stosowania ADA u chorych na ChLC oraz 2 badania dla IFX (1 dotyczące ChLC).	Dorośli chorzy z IBD. Czas trwania terapii – 54 tyg.	Analiza jakości życia za pomocą kwestionariusza IBDQ wykazała, iż stosowanie ADA prowadzi do uzyskania remisji w ocenie jakości życia (IBDQ≥170). IFX natomiast zwiększa ogólny wynik w skali o ≥16 punktów, jednakże nie powoduje uzyskania remisji w ocenie jakości życia. Zarówno terapia ADA jak i IFX, prowadzą do poprawy jakości życia u chorych w odniesieniu do stanu przed rozpoczęciem leczenia.
<i>Peyrin-Biroulet 2008 [88]</i>	5/5	Baza Medline (PubMed (1966- grudzień 2006), the Cochrane Library (Issue 4, 2006), Embase (1980 – grudzień 2006), materiały konferencyjne.	Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii biologicznych stosowanych w celu indukcji oraz podtrzymania remisji (w tym ADA oraz IFX) u chorych na ChLC.	21 badań do oceny bezpieczeństwa, w tym 14 badań do oceny skuteczności, w tym: 3 badania dla analizy fazy indukcji remisji (2 dla ADA, 1 dla IFX) oraz 3 badania dla analizy fazy podtrzymania remisji (1 dla ADA, 2 dla IFX)	Dorośli chorzy na ChLC.	ADA wykazuje porównywalną skuteczność względem IFX w odniesieniu do utrzymania remisji u chorych po roku leczenia tymi lekami.

11.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

CHARM+ADHERE (publikacje Panaccione 2010 [85], Colombel 2007* [65])

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe.

Badanie składało się z 2 części:

- ⊗ badanie CHARM – randomizowane badanie z grupą kontrolną porównujące ADA (w 2 schematach dawkowania) vs placebo;
- ⊗ badanie ADHERE – prospektywne badanie niezaślepienie, przedłużenie badania CHARM, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ADA;

(W badaniu analizowano długookresową skuteczność oraz bezpieczeństwo ADA podawanego w fazie podtrzymującej w odstępie czasu co dwa tygodnie (eow) lub co tydzień. Ze względu na kryterium interwencji niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych, którym podawano ADA co dwa tygodnie w 2-letnim okresie obserwacji).

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja centralna za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi, ze stratyfikacją przeprowadzoną ze względu na status odpowiedzi chorego uzyskanej po indukcji remisji ocenionej w 4. tygodniu badania (obniżenie lub nie, wyniku o co najmniej 70 punktów w skali CDAI, w porównaniu z wynikiem uzyskanym w trakcie pierwszego pomiaru) oraz ze względu na wcześniejsze stosowanie terapii lekami z grupy anty-TNF. Randomizacja została przeprowadzona w 4. tygodniu trwania badania po wstępnym okresie przesiewowym (pierwsze 2 tygodnie przed pierwszym pomiarem stanu chorego) oraz po otrzymaniu terapii indukcyjnej ADA (2 tygodnie po pierwszym pomiarze stanu chorego).

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: nie, podano jednak informacje, że chorzy, personel koordynujący badanie oraz badacze zostali zaślepieni od momentu randomizacji przez cały okres trwania fazy zaślepienia (max. 56 tygodni). W 12. tygodniu lub później od momentu randomizacji, u chorych, u których wystąpił rzut choroby (zwiększenie wyniku w skali CDAI ≥ 70 punktów w odniesieniu do wyniku uzyskanego w 4. tygodniu lub wynik w skali CDAI > 220 punktów) lub u których stwierdzono utrzymujący się brak odpowiedzi na leczenie (brak obniżenia wyniku o co najmniej 70 punktów w skali CDAI, w porównaniu z wynikiem uzyskanym w trakcie pierwszego pomiaru) przerywano zaślepienie terapii oraz kontynuowano ich udział w badaniu (faza niezaślepienia) przez podawanie terapii ADA w dawce 40 mg eow. Po 56. tygodniach trwania badania, wszyscy zaślepieni chorzy mogli kontynuować udział w badaniu w przedłużonej fazie *open-label* (chorzy, u których przerywano zaślepienie stosowanej interwencji, mogli dalej kontynuować terapię);

Opis utraty chorych z badania: w badaniu utracono 123 (47,3%) z 260 chorych zrandomizowanych do grupy ADA eow, w tym:

- ⊗ 94 (36,1%) chorych utracono podczas badania CHARM (najczęstszą przyczyną utraty chorych z badania było wystąpienie zdarzeń niepożądanych);
- ⊗ 29 (11,2%) ze 144 chorych utracono podczas badania ADHERE (116 (44,6%) z 260 zrandomizowanych chorych nie rozpoczęło udziału w tej części badania), w tym: 11 (4,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (2,7%) chorych w wyniku braku odpowiedzi na leczenie, 3 (1,2%) chorych z powodu utraty w okresie obserwacji oraz 8 (3,1%) chorych z innych przyczyn;

Skala Jadad: 4/5;

Wyniki dla populacji ITT:

- ⊗ tak, wyniki dla wszystkich chorych randomizowanych (analiza LOCF, ang. *last-observation-carried-forward*) – dla wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w analizie;
- ⊗ nie, wyniki dla populacji PP (analiza *as-observed*);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Abbott Laboratories (Abbott Park, IL);

Liczba ośrodków: 92 ośrodki w Europie, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii oraz Południowej Afryce;

Okres obserwacji: okres obserwacji wynosił 116 tygodni (2 lata), w tym:

- ⊗ badanie CHARM – 56 tygodni (faza zaślepienia);
- ⊗ badanie ADHERE – 60 tygodni (faza niezaślepienia);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

CHARM+ADHERE (publikacje Panaccione 2010 [85], Colombel 2007* [65])

Podejście do testowania hipotezy: *superiority* (ADA obydwie grupy nad PLC).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek 18-75 lat;
- ⊗ kobiety i mężczyźni z rozpoznaną na co najmniej 4 miesiące przed rozpoczęciem badania ChLC (potwierdzoną badaniem radiologicznym lub endoskopowym);
- ⊗ choroba o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, definiowanej jako uzyskanie wyniku w skali CDAI od 220 do 450 punktów podczas wizyty przesiewowej;
- ⊗ chorzy stosujący obecnie ustabilizowane leczenie ChLC za pomocą stałych dawek (ustalonych co najmniej na 4 tygodnie przed wizytą przesiewową) azatiopryny, 6-merkaptopuryny, metotreksatu, 5-aminosalicylanów, sulfasalazyny mesalazyny podawanej doustnie lub antybiotyków we wskazaniu związanym z przebiegiem ChLC, a także za pomocą stałych dawek (ustalonych co najmniej na 2 tygodnie przed wizytą przesiewową) prednizonu (≤ 30 mg/dobę lub jego ekwiwalent) lub budezonidu (≤ 9 mg/dobę) mogli być włączeni do badania;
- ⊗ chorzy stosujący leki z grupy anty-TNF (z wyjątkiem ADA) wcześniej niż 12 tygodni przed rozpoczęciem badania mogli być włączeni, w przypadku gdy nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię indukcyjną tymi lekami (tj. brak odpowiedzi na pierwszą dawkę leku, potwierdzony przez badacza);
- ⊗ stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych u kobiet w wieku rozrodczym;

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ chorzy z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, objawowej choroby obturacyjnej jelit lub chorzy po resekcji jelit w czasie ostatnich 6 miesięcy, chorzy ze stomią, rozległą resekcją jelita cienkiego (w ocenie badacza) lub z zespołem krótkiego jelita;
- ⊗ chorzy żywieni parenteralnie;
- ⊗ choroba nowotworowa, listerioza, zakażenie wirusem HIV, choroby demielinizacyjne centralnego układu nerwowego lub nieleczona gruźlica w wywiadzie;
- ⊗ terapia lekami stosowanymi w czasie badania w okresie 30 dni lub stosowanie badanego leku biologicznego w okresie 3 miesięcy przed wizytą przesiewową;
- ⊗ stosowanie antybiotyków w leczeniu infekcji nie związanych z ChLC w okresie 3 tygodni przed wizytą przesiewową;
- ⊗ ciąża lub karmienie piersią;
- ⊗ nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ostatnim roku;
- ⊗ słabo kontrolowane stany chorobowe;
- ⊗ otrzymywanie adalimumabu lub uczestniczenie w badaniu klinicznym dotyczącym analizy tego leku;
- ⊗ otrzymywanie terapii w formie wlewów w okresie 2 tygodni przed wizytą przesiewową;
- ⊗ otrzymywanie cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu lub takrolimusu w okresie 8 tygodni przed wizytą przesiewową;
- ⊗ pozytywny wynik na obecność *Clostridium difficile* w stolcu;
- ⊗ istotne klinicznie zaburzenia w wynikach diagnostycznych.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (ADA eow)
Liczba chorych	260
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,8 (11,5)
Mężczyźni, n (%)	97 (37,3)
Rasa biała, n (%)	245 (94,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	70,5 (16,9)
Czas trwania choroby, mediana [lata]	7,9
Wynik w skali CDAI przed rozpoczęciem leczenia ADA, mediana	302

CHARM+ADHERE (publikacje Panaccione 2010 [85], Colombel 2007* [65])	
Wynik w skali IBDQ przed rozpoczęciem leczenia ADA, mediana	124
Palenie tytoniu, n (%)	92 (35,4)
Obecność przetok okołodbytniczych, n (%)	30 (11,5)
Stężenie CRP >1,0 mg/dl, n (%)	118 (45,4)
Stosowanie leków steroidowych w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	109 (41,9)
Stosowanie leków immunosupresyjnych w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	112 (43,1)
Stosowanie 5-aminosalicylanów w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	96 (36,9)
Wcześniejsze stosowanie leków z grupy anty-TNF, n (%)	133 (51,2)
INTERWENCJA	
<p><u>Interwencja badana:</u></p> <p><u>Indukcja remisji:</u> Adalimumab s.c. w pojedynczej dawce początkowej 80 mg, następnie w pojedynczej dawce 40 mg w 2. tygodniu badania.</p> <p><u>Podtrzymanie remisji (po randomizacji):</u> Adalimumab s.c. w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień od 4. tygodnia badania do 56 tygodni (faza zaślepienia), a następnie do 116. tygodnia badania (faza niez zaślepienia).</p> <p><u>Zmiana dawkowania leku (40 mg podawanego w odstępach cotygodniowych) mogła nastąpić, w przypadku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ utrzymującego się rzutu choroby (zwiększenie wyniku w skali CDAI ≥ 70 punktów w odniesieniu do wyniku uzyskanego w 4. tygodniu lub wynik w skali CDAI > 220 punktów); ⊗ utrzymującego się braku odpowiedzi na leczenie (brak obniżenia wyniku o co najmniej 70 punktów w skali CDAI, w porównaniu z wynikiem uzyskanym w trakcie pierwszego pomiaru). <p>Chorzy, u których nastąpiła zmiana dawkowania leku w trakcie badania CHARM, kontynuowali tę dawkę w badaniu ADHERE.</p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie ADA w dawce 40 mg podawanym w odstępach cotygodniowych stanowiło kryterium do zakończenia udziału w badaniu.</p> <p><u>Leczenie skojarzone:</u></p> <p>Wszyscy chorzy mogli przyjmować terapię kortykosteroidami przez cały czas trwania badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ od 8. tygodnia badania, chorzy otrzymujący leczenie skojarzone kortykosteroidami, u których stwierdzono znaczącą poprawę w występowaniu objawów ChLC (obniżenie wyniku o co najmniej 70 punktów w skali CDAI, w porównaniu z wynikiem uzyskanym w trakcie pierwszego pomiaru) mogli rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidów; ⊗ chorzy, którzy nie otrzymywali leczenia skojarzonego kortykosteroidami w momencie rozpoczęcia fazy niez zaślepienia badania mogli rozpocząć taką terapię po upływie 3 miesięcy niez zaślepienia przyjmowania ADA; ⊗ w przypadku zaobserwowania u chorego utraty odpowiedzi na dalsze leczenie (różnica wyniku w skali CDAI < 70 punktów, w porównaniu z wynikiem uzyskanym w trakcie pierwszego pomiaru, potwierdzona na dwóch kolejnych wizytach) możliwe było ponowne zwiększenie dawki prednizonu lub budezonidu do dawki stosowanej w momencie rozpoczęcia badania. <p>Zmiana dawkowania innych leków stosowanych dodatkowo w ramach terapii ChLC (a także rozpoczęcie stosowania leków, nieprzyjmowanych wcześniej) dozwolona była po upływie 3 miesięcy niez zaślepienia przyjmowania ADA.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <p>Wyniki dla chorych leczonych ADA eow przez 2 lata:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna (wynik w skali CDAI < 150); ⊗ odpowiedź na leczenie (redukcja wyniku w skali CDAI ≥ 70 punktów oraz CDAI ≥ 100 punktów); ⊗ częstość hospitalizacji; ⊗ estymowane ryzyko hospitalizacji; 	

CHARM+ADHERE (publikacje Panaccione 2010 [85], Colombel 2007* [65])

- ⊗ remisja w ocenie jakości życia (IBDQ≥170 punktów).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ pozostałe wyniki dla chorych z grupy PLC oraz ADA podawanego w odstępach cytogodniowych;
- ⊗ wyniki podane łącznie dla chorych leczonych ADA (podawanym co tydzień lub co dwa tygodnie);
- ⊗ wyniki dla okresu obserwacji innego niż 2 lata (116 tygodni).

*publikacja *Colombel 2007* jest główną publikacją do badania CHARM+ADHERE, na podstawie której opisano metodykę badania oraz kryteria włączenia/wykluczenia chorych do badania

Papamichael 2012 [86]

METODYKA

Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, jednośrodkowe

(Przedstawiono jedynie informacje dotyczące podgrupy chorych z nawrotem po przeprowadzonym zabiegu resekcji, którzy wykazali brak tolerancji na leczenie azatiopryną lub IFX. Dane dla grupy chorych po przeprowadzonym zabiegu resekcji, z wysokim ryzykiem nawrotu choroby nie zostały przedstawione, ponieważ nie spełniały kryterium populacji).

Opis metody randomizacji: nie;

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: b/d;

Skala NICE: 6/8 (badanie przeprowadzone w jednym ośrodku, brak informacji czy chorzy włączani byli kolejno do badania);

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMIT: niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMIT;

Sponsor: brak;

Liczba ośrodków: 1 (Grecja);

Okres obserwacji: 2 lata;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej <0,05;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy na nawrotową ChLC lub ChLC z powikłaniami (obecność przetok lub niedrożności) z zapaleniem jelita krętego lub okrężnicy, u których przeprowadzono resekcję odcinka krętniczko-kątniczego;
- ⊗ ChLC potwierdzona podczas ileokolonoskopii przeprowadzonej przed leczeniem chirurgicznym, poprzez analizę histologiczną lub endoskopową biopsji błony śluzowej, enterokliżę lub enterografię podczas rezonansu magnetycznego jelita cienkiego lub podczas oceny histologicznej wyciętego fragmentu jelita;
- ⊗ chorzy z wczesnym nawrotem po leczeniu chirurgicznym (potwierdzonym podczas ileokolonoskopii wykonanej w czasie 6 miesięcy po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego, pomimo wprowadzenia odpowiedniego leczenia azatiopryną, IFX lub mesalazyną);
- ⊗ chorzy nietolerujący leczenia IFX lub tiopurynami.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ resekcja jelita krętego lub okrężnicy z założoną czasową ileostomią;
- ⊗ zespolenie krętniczko-odbytnicze;
- ⊗ brak czynników ryzyka wystąpienia wczesnego nawrotu choroby po leczeniu chirurgicznym;
- ⊗ ciężka, aktywna okołoodbytnicza postać choroby;
- ⊗ zwężenie jelita cienkiego uniemożliwiające wykonanie ileokolonoskopii;
- ⊗ ciężka, przewlekła niewydolność nerek, płuc lub serca;
- ⊗ powikłania związane z zakażeniami;
- ⊗ nowotwór jelita grubego lub obecność innych potwierdzonych nowotworów;
- ⊗ ciąża lub laktacja;
- ⊗ wcześniejsze leczenie ADA.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (ADA)	
Liczba chorych	15	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	32,0 (17; 58)	
Mężczyźni, n (%)	9 (60,0)	
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]	11,0 (1; 20)	
Lokalizacja zmian, n (%)	Jelito cienkie	5 (33,3)
	Jelito cienkie i jelito grube	10 (66,7)

Papamichael 2012 [86]		
	Okołodbytowa	5 (33,3)
Palenie tytoniu w chwili włączenia do badania, n (%)		8 (53,3)
Pozajelitowa manifestacja choroby, n (%)		5 (33,3)
Leczenie stosowane przed operacją, n (%)	Kortykosteroidy	15 (100,0)
	Azatiopryna	7 (46,7)
	IFX	8 (53,3)
Leczenie stosowane po operacji, przed rozpoczęciem stosowania ADA, n (%)	Mesalazyna	2 (13,3)
	Azatiopryna	10 (66,7)
	IFX	3 (20,0)
	ADA	0 (0,0)
Wskazanie do leczenia chirurgicznego, n (%)	Niedrożność zapalna i/lub ChLC z obecnością przetok	10 (66,7)
	Penetrująca postać choroby (obecność przetok i/lub ropni)	5 (33,3)
Wcześniejsza resekcja fragmentu odcinka krętniczko-kątniczego, n (%)		5 (33,3)
INTERWENCJA		
<p><u>Interwencja badana:</u> Adalimumab podawano chorym z uwzględnieniem 4-tygodniowego okresu wymywania wcześniej stosowanego leczenia IFX lub azatiopryną.</p> <p><u>Indukcja remisji:</u> Adalimumab s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu.</p> <p><u>Podtrzymanie remisji:</u> Adalimumab s.c. w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień.</p> <p><u>Zamiana dawkowania leku:</u> W razie utrzymującej się klinicznej lub endoskopowej aktywności choroby, zmniejszono odstępy czasowe podawania leku do 1 dawki podawanej raz na tydzień. Częstość podawania leku zwiększono u 4 (26,7%) chorych.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> Nie dozwolone było wprowadzenie leczenia skojarzonego.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u> Wyniki dla chorych z nawrotem po przeprowadzonym zabiegu resekcji, którzy wykazali brak tolerancji na leczenie azatiopryną lub IFX, dla 24 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja (remisja kliniczna + remisja serologiczna); ⊗ gojenie błony śluzowej; ⊗ niepowodzenie leczenia; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pozostałe wyniki dla chorych po przeprowadzonym zabiegu resekcji, z wysokim ryzykiem nawrotu choroby; ⊗ wyniki dla okresu obserwacji innego niż 2 lata. 		

Peters 2014 [87]			
METODYKA			
Badanie retrospektywne, jednoramienne, kohortowe, wieloośrodkowe			
<p>Przydział chorych do grupy: chorzy byli kolejno włączani do badania; wszystkie uczestniczące w badaniu ośrodki posiadają członkostwo stowarzyszenia gastroenterologów północnej części Holandii, dzięki czemu możliwe było zidentyfikowanie każdego chorego leczonego ADA pomiędzy rokiem 2003 a 2011, poprzez dokumentację wyłącznego dystrybutora tego leku.</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 18 (4,1%) z 438 chorych utracono z badania, w wyniku przerwania stosowania ADA w przeciągu pierwszych 3 miesięcy trwania leczenia w związku z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie. Ponadto, 53 (12,1%) chorych ogółem (w tym 15 (3,4%) chorych w przeciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia), zaprzestało stosowania ADA z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMiT;</p> <p>Sponsor: brak;</p> <p>Liczba ośrodków: 18 (Północna Holandia);</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 2 lata (IQR: 1,1; 2,7);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej <0,05;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
Kryteria włączenia:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy na ChLC leczeni ADA po roku 2003. 			
Kryteria wykluczenia:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych, w których mogli potencjalnie otrzymać placebo zamiast ADA; ⊗ niedostępne lub niewystarczające dane zawierające opis obserwacji chorych po zastosowanym leczeniu; ⊗ chorzy z niesklasyfikowaną postacią IBD lub z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, potwierdzonym klinicznie, endoskopowo lub histologicznie. 			
Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (ADA)	
Liczba chorych		438	
Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia ADA, mediana (SD) [lata]		38,5 (11,9)	
Mężczyźni, n (%)		152 (34,7)	
Czas trwania choroby w chwili rozpoczęcia leczenia ADA, mediana (IQR) [lata]		9,4 (5,1; 17,3)	
Klasyfikacja montrealaska, n (%)	Wiek w czasie rozpoznania	A1 (<17 r.ż.)	57 (13,0)
		A2 (17-40 r.ż.)	333 (76,0)
		A3 (>40 r.ż.)	48 (11,0)
	Lokalizacja zmian	L1 (jelito kręte)	110 (25,1)
		L2 (okrężnica)	123 (28,1)
		L3 (jelito kręte i okrężnica)	206 (47,0)
		L4 (wyizolowana choroba górnego odcinka)	39 (8,9)
	Manifestacja choroby	B1 (zapalna)	232 (53,0)
		B2 (zwężająca)	105 (24,0)
		B3 (penetrująca)	101 (23,1)
P (zmiany okołoodbytowe)		162 (37,0)	

Peters 2014 [87]				
Pozajelitowe manifestacje choroby, n (%)		Stawy	193 (44,1)	
		Skóra	57 (13,0)	
		Oczy (zapalenie błony naczyniowej, zapalenie spojówek)	22 (5,0)	
		Jama ustna	18 (4,1)	
Przyczyna rozpoczęcia leczenia ADA, n (%)		Czynna, luminalna postać choroby	305 (69,6)	
		Choroba przetokowa	55 (12,6)	
		Czynna, luminalna postać choroby z obecnymi przetokami	62 (14,2)	
		Pozajelitowa, aktywna postać choroby	16 (3,7)	
Leczenie chirurgiczne przed rozpoczęciem leczenia ADA, n (%)		Resekcja jelita cienkiego	149 (34,0)	
		Resekcja jelita grubego	92 (21,0)	
		Leczenie zmian okołodobytych	92 (21,0)	
		Strikturoplastyka (plastyka zwężonego odcinka jelita cienkiego)	26 (5,9)	
Wcześniejsza terapia IFX*, n (%)		Ogółem	272 (62,1)	
		Prawidłowa odpowiedź na leczenie	19 (7,0)	
		Niepowodzenia leczenia	Wczesny brak odpowiedzi na leczenie	19 (7,0)
			Utrata odpowiedzi na leczenie	54 (19,9)
			Wystąpienie zdarzeń niepożądanych	68 (25,0)
		Nieznany efekt leczenia		8 (2,9)
Leczenie skojarzone, n (%)	Z tiopurynami (azatiopryna/ 6-merkaptopuryna/ 6-tioguanina)	Kontynuacja wcześniejszej terapii	123 (28,0)	
		Przez pierwsze 6 miesięcy leczenia ADA	48 (11,0)	
		Rozpoczęte po 6 miesiącach leczenia ADA	9 (2,1)	
	Z lekami steroidowymi (prednizon/ budezonid)	Kontynuacja wcześniejszej terapii	88 (20,1)	
		Przez pierwsze 6 miesięcy leczenia ADA	48 (11,0)	
		Rozpoczęte po 6 miesiącach leczenia ADA	13 (3,0)	
	Z metotreksatem	Kontynuacja wcześniejszej terapii	31 (7,1)	
		Przez pierwsze 6 miesięcy leczenia ADA	13 (3,0)	
		Rozpoczęte po 6 miesiącach leczenia ADA	9 (2,1)	

Peters 2014 [87]

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Indukcja remisji:

Adalimumab s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu.

Podtrzymanie remisji:

Adalimumab s.c. w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień.

Zamiana dawkowania leku:

W razie utraty odpowiedzi, zmniejszono odstępy czasowe podawania leku do 1 dawki raz na tydzień. Blisko u 40% chorych należało zwiększyć częstość podawania leku.

Leczenie skojarzone:

Chorzy mogli otrzymywać leczenie skojarzone.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Wyniki dla 24 miesięcy:

- ⊕ estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ pozostałe wyniki dla okresu obserwacji innego niż 24 miesiące.

*dane dotyczące efektów leczenia IFX w przeliczeniu na 272 (62,1%) chorych leczonych IFX

Kestens 2013 [80]			
METODYKA			
<p>Badanie retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (W badaniu analizowano skuteczność oraz bezpieczeństwo ADA względem IFX. Ze względu na kryterium interwencji niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych z grupy ADA)</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono wszystkich chorych leczonych ADA z 5 na 6 ośrodków uczestniczących w badaniu. Z powodu dużej liczby chorych spełniających kryteria kwalifikacji, w ostatnim ośrodku zastosowano losowy przydział chorych do badania.</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p> <p>Sponsor: brak;</p> <p>Liczba ośrodków: 6 (Holandia);</p> <p>Okres obserwacji: 2 lata (w badaniu nie podano dokładnego czasu trwania leczenia);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej <0,05;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy na ChLC leczeni lekami z grupy anty-TNF alfa; ⊗ rozpoczęcie terapii po roku 2006; ⊗ dostępność danych zawierających opis obserwacji chorych przez co najmniej 1 rok; ⊗ chorzy nieleczeni lekami z grupy anty-TNF w momencie rozpoczęcia terapii analizowanej w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nieokreślone zapalenie jelita grubego lub niesklasyfikowana postać IBD. 			
Dane demograficzne			
	Parametr	Grupa badana (ADA)	
	Liczba chorych	100	
	Wiek, średnia (SD) [lata]	37,8 (11,8)	
	Mężczyźni, n (%)	45 (45,0)	
	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	10,9 (10,2)	
Występowanie IBD w rodzinie, n (%)	Tak	12 (12,0)	
	Brak danych	51 (51,0)	
Palenie tytoniu, n (%)	Tak	34 (34,0)	
	Brak danych	17 (17,0)	
Klasyfikacja montrealaska, n (%)	Wiek w czasie rozpoznania	A1 (<17 lat)	10 (10,0)
		A2 (17-40 lat)	77 (77,0)
		A3 (>40 lat)	13 (13,0)
	Lokalizacja zmian	L1 (jelito kręte)	35 (35,0)
		L2 (okreźnica)	22 (22,0)
		L3 (jelito kręte i okreźnica)	43 (43,0)

Kestens 2013 [80]			
		L4 (górnny odcinek przewodu pokarmowego)	18 (18,0)
		P (zmiany okołodbytowe)	36 (36,0)
	Manifestacja choroby	B1 (postać zapalna)	48 (48,0)
		B2 (postać zwężająca)	33 (33,0)
		B3 (postać penetrująca)	19 (19,0)
Pozajelitowe manifestacje choroby, n (%)		Skóra	7 (7,0)
		Stawy	29 (29,0)
		Wątroba	2 (2,0)
		Oczy	3 (3,0)
Postać choroby, n (%)		Luminalna	74 (74,0)
		Przetokowa	8 (8,0)
		Luminalna + Przetokowa	7 (7,0)
		Pozajelitowa	1 (1,0)
		Luminalna + Pozajelitowa	6 (6,0)
		Przetokowa + Pozajelitowa	1 (1,0)
		Inne	3 (3,0)
Leczenie skojarzone, n (%)		Z immunomodulatorami (w tym przeważnie prednizon w skojarzeniu z klemastyzną przeciwhistaminową)	33 (33,0)
INTERWENCJA			
<p><u>Interwencja badana:</u></p> <p><u>Indukcja remisji</u></p> <p>Adalimumab s.c. (w badaniu nie podano schematu dawkowania oraz wielkości dawek ADA stosowanych w fazie indukcji remisji choroby).</p> <p><u>Podtrzymanie remisji</u></p> <p>Adalimumab s.c. – schemat dawkowania ADA w fazie podtrzymania remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 89% chorych otrzymywało ADA co drugi tydzień; ⊗ 9% chorych otrzymywało ADA w odstępach cotygodniowych; ⊗ u 2% chorych niemożliwe było określenie schematu dawkowania ADA. <p>U 25% chorych w czasie trwania leczenia zmieniony został schemat dawkowania leku (u 23/25 chorych zwiększono częstość podawania ADA do 1 dawki co tydzień).</p> <p><u>Leczenie skojarzone:</u></p> <p>Chorzy mogli otrzymywać leczenie skojarzone.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <p>Wyniki dla chorych leczonych ADA przez 2 lata:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie (bez konieczności przyjmowania steroidów); ⊗ częstość hospitalizacji; ⊗ konieczność przyjmowania steroidów w czasie terapii; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla chorych leczonych IFX; ⊗ pozostałe wyniki dla chorych leczonych ADA, dla okresu obserwacji innego niż 2 lata. 			

Palacios 2008 [84]					
METODYKA					
Badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe					
Przydział chorych do grupy: chorzy leczeni między marcem 2004 a grudniem 2007 roku, kolejno włączani do badania;					
Skala NICE: 6/8 (badanie przeprowadzone w jednym ośrodku, nie przedstawiono kryteriów wykluczenia chorych z badania);					
Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);					
Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMiT;					
Sponsor: b/d;					
Liczba ośrodków: 1 (Hiszpania);					
Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła:					
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 12,6 miesięcy (IQR 4,6; 19,4) u 13 chorych z postacią luminalną choroby; ⊗ 15,2 miesiąca (IQR 11,7; 19,4) u 5 chorych z aktywną przetokową postacią choroby; 					
Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej <0,05;					
Podójście do testowania hipotezy: n/d.					
POPULACJA					
Kryteria włączenia:					
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ChLC potwierdzona klinicznie, endoskopowo lub histologicznie; ⊗ chorzy leczeni ADA. 					
Kryteria wykluczenia:					
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 					
Dane demograficzne**					
Parametr		Grupa badana (ADA)			
		Ogółem	Postać luminalna		
Liczba chorych		22	16		
Wiek w chwili rozpoznania, mediana (IQR) [lata]		23,71 (15,24; 30,53)	21,27 (15,23; 27,34)		
Mężczyźni, n (%)		8 (36,4)	5 (31,3)		
Czas od chwili diagnozy do rozpoczęcia terapii ADA, mediana (IQR) [lata]		13,08 (6,53; 18,69)	11,21 (6,18; 15,52)		
Klasyfikacja montrealaska, n (%)	Wiek w czasie rozpoznania	A1 (<15 r.ż.)	6 (27,3)	5 (31,3)	
		A2 (16-40 r.ż.)	15 (68,2)	11 (68,8)	
		A3 (>40 r.ż.)	1 (4,5)	0 (0,0)	
	Lokalizacja zmian	L1 (jelito kręte)	6 (27,3)	3 (18,8)	
		L2 (okreżnica)	4 (18,2)	3 (18,8)	
		L3 (jelito kręte i okreżnica)	10 (45,5)	8 (50,0)	
		L4 (wyzolowana choroba górnego odcinka)	2 (9,1)	2 (12,5)	
	Manifestacja choroby	B1 (postać zapalna)	6 (27,3)	6 (37,5)	
		B2 (postać zwężająca)	2 (9,1)	2 (12,5)	

Palacios 2008 [84]				
		B3 (postać penetrująca)	5 (22,7)	5 (31,3)
		B1 + zmiany okołodbytowe	4 (18,2)	1 (6,3)
		B2 + zmiany okołodbytowe	1 (4,5)	1 (6,3)
		B3 + zmiany okołodbytowe	4 (18,2)	1 (6,3)
Aktywność choroby na podstawie wskaźnika HB, mediana (IQR)			b/d	9,50 (7; 12,75)
Okołodbytowa postać choroby, n (%)			9 (40,9)	b/d
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne, n (%)			15 (68,2)	9 (56,3)
Przeprowadzona resekcja jelit, n (%)			12 (54,5)	7 (43,8)
Leczenie chirurgiczne zmian okołodbytowych, n (%)			8 (36,4)	b/d
Wcześniejsze leczenie lekami z grupy anty-TNF, n (%)	Nie		1 (4,5)	1 (6,3)
	Tak (terapia IFX)		21 (95,5)	15 (93,8)
	Tak, leczenie epizodyczne*		4 (18,2)	4 (25,0)
Powód przerwania wcześniejszego leczenia, n (%)	Utrata odpowiedzi		8 (36,4)	4 (25,0)
	Reakcje nadwrażliwości		8 (36,4)	6 (37,5)
	Utrata odpowiedzi + reakcje nadwrażliwości		1 (4,5)	1 (6,3)
Leczenie skojarzone, n (%)	Z immunosupresantami		18 (81,8)	13 (81,3)
INTERWENCJA				
Interwencja badana:				
<u>Indukcja remisji:</u>				
Adalimumab s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu.				
<u>Podtrzymanie remisji:</u>				
Chorym, którzy odpowiedzieli na terapię, podawano adalimumab s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie.				
<u>Zmiana dawkowania leku:</u>				
W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie zmniejszono odstępy czasowe podawania leku do 1 dawki podawanej raz na tydzień.				
Leczenie skojarzone:				
Chorzy mogli otrzymywać leczenie skojarzone.				
PUNKTY KOŃCOWE				
<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u>				
Wyniki dla 24 miesięcy:				
* estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie.				
<u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u>				
* pozostałe wyniki dla okresu obserwacji innego niż 24 miesiące.				

*leczenie epizodyczne definiowano jako podawanie leku w chwili nawrotu objawów choroby

**ponieważ w niniejszej analizie nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych z aktywną przetokową postacią choroby (brak wyników dla 24 miesięcy), dane demograficzne postanowiono przedstawić dla chorych ogółem oraz dla podgrupy chorych z luminalną postacią ChLC

Dai 2014 [66]			
METODYKA			
<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe (Przedstawiono jedynie informacje dotyczące chorych na ChLC. Dane dla grupy chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zostały przedstawione, ponieważ nie było to celem niniejszej analizy).</p> <p>Przydział chorych do grupy: chorzy leczeni od stycznia 2010 do grudnia 2013;</p> <p>Skala NICE: 5/8 (badanie przeprowadzone w jednym ośrodku, brak informacji czy chorzy włączani byli kolejno do badania, nie przedstawiono kryteriów wykluczenia chorych z badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu utracono 12 (11,0%) ze 109 chorych podczas okresu obserwacji;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMiT;</p> <p>Sponsor: badania nie finansowano ze źródeł zewnętrznych;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Chiny);</p> <p>Okres obserwacji: 24 miesiące, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 12 miesięcy – okres leczenia infliksymabem; ⊕ 12 miesięcy - okres obserwacji po zakończeniu rocznego stosowania infliksymabu; <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ileokolonoskopia wykonana przed oraz po rocznym leczeniu podtrzymującym infliksymabem; ⊕ przerwanie leczenia infliksymabem po roku. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 			
Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (IFX)	
Liczba chorych		109	
Wiek w chwili rozpoznania, średnia (zakres) [lata]		26 (14; 63)	
Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia IFX, średnia (zakres) [lata]		32 (19; 64)	
Mężczyźni, n (%)		41 (37,6)	
Czas trwania choroby w chwili rozpoczęcia terapii biologicznej, średnia [lata]		6,2	
Klasyfikacja montrealaska, n (%)	Wiek w chwili rozpoznania choroby	A1 (<20 lat)	15 (13,8)
		A2 (20-40 lat)	73 (67,0)
		A3 (>41 lat)	21 (19,3)
	Lokalizacja zmian	L1 (jelito kręte)	20 (18,3)
		L2 (okrężnica)	31 (28,4)
		L3 (jelito kręte i okrężnica)	56 (51,4)
		L4 (górny odcinek przewodu pokarmowego)	2 (1,8)
	Manifestacja choroby	B1 (postać zapalna)	53 (48,6)
		B2 (postać zwężająca)	17 (15,6)
		B3 (postać penetrująca)	35 (32,1)
Postać okołoodbytnicza		41 (37,6)	
Pozajelitowa manifestacja choroby, n (%)		39 (35,8)	
Zabieg chirurgiczny przed rozpoczęciem leczenia IFX, n (%)		23 (21,1)	

Dai 2014 [66]		
Wcześniejsze terapie biologiczne, n (%)		17 (15,6)
Wynik w skali CDAI, mediana		328
Stężenie CRP w chwili rozpoczęcia leczenia IFX, mediana [mg/l]		13,8
Palenie tytoniu w chwili włączenia do badania, n (%)		74 (67,9)
Appendektomia		13 (11,9)
Leczenie skojarzone (w fazie indukcji remisji), n (%)	Z kortykosteroidami	66 (60,6)
	Z azatiopryną	45 (41,3)
INTERWENCJA		
<p><u>Interwencja badana:</u> Infliksymab podawany przez 1 rok zgodnie z chińskimi zaleceniami (ang. <i>Consensus Statement on Diagnoses and Treatment of IBD in China</i>). Chorzy uprzednio leczeni IFX otrzymali ostatnią dawkę infliksymabu na co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem rocznej terapii.</p> <p><u>Leczenie skojarzone:</u> Chorzy mogli otrzymywać leczenie skojarzone.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u> Wyniki dla 12 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ całkowita remisja (remisja kliniczna + gojenie błony śluzowej); ⊗ remisja kliniczna (wynik w skali CDAI<150); ⊗ gojenie błony śluzowej; ⊗ wynik w skali CDAI. <p>Wyniki dla 24 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia); ⊗ czas do nawrotu klinicznego; ⊗ wynik w skali CDAI; ⊗ analiza jednoczynnikowa, analiza Kaplana-Meiera oraz analiza regresji logistycznej czynników wpływających na konieczność ponownego leczenia; ⊗ odpowiedź na ponowne leczenie. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u> ⊗ wyniki dla chorych na WZJG.</p>		

Molnar 2013 [82]					
METODYKA					
Badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe					
Przydział chorych do grupy: chorzy byli kolejno włączani do badania;					
Skala NICE: 7/8 (nie przedstawiono kryteriów wykluczenia chorych z badania);					
Opis utraty chorych z badania: b/d;					
Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMiT;					
Sponsor: b/d;					
Liczba ośrodków: 5 (Węgry);					
Okres obserwacji: 24 miesiące;					
Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej <0,05;					
Podejście do testowania hipotezy: n/d.					
POPULACJA					
Kryteria włączenia:					
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z rozpoznaniem ChLC (na podstawie kryteriów Lennard-Jones); ⊗ chorzy, którzy osiągnęli remisję (wynik w skali CDAI≤150) po 1 roku leczenia terapią biologiczną (IFX lub ADA), u których zaprzestano leczenia po tym czasie; ⊗ u chorych z okołoodbytową postacią ChLC – wyłącznie chorzy z aktywną luminalną postacią bez aktywnych przetok. 					
Kryteria wykluczenia:					
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 					
Dane demograficzne					
Parametr		Grupa badana (ADA/IFX)			
		Ogółem	Chorzy z nawrotem	Chorzy bez nawrotu	
Liczba chorych		121	55	66	
Wiek w chwili rozpoznania, średnia (zakres) [lata]		25,4 (8; 67)	24,1 (10; 51)	26,4 (8; 67)	
Wiek w chwili rozpoczęcia terapii biologicznej, średnia (zakres) [lata]		30,7 (17; 63)	30 (17; 63)	31,3 (18; 60)	
Mężczyźni, n (%)		57 (47,1)	32 (58,2)	25 (37,9)	
Klasyfikacja montrealaska, n (%)	Wiek w czasie rozpoznania	A1 (<16 r.ż.)	18 (14,9)	10 (18,2)	8 (12,1)
		A2 (17-40 r.ż.)	89 (73,6)	41 (74,5)	48 (72,7)
		A3 (>40 r.ż.)	14 (11,6)	4 (7,3)	10 (15,2)
	Lokalizacja zmian	L1 (jelito kręte)	8 (6,6)	2 (3,6)	6 (9,1)
		L2 (okreżnica)	46 (38,0)	21 (38,2)	25 (37,9)
		L3 (jelito kręte i okreżnica)	66 (54,5)	32 (58,2)	34 (51,5)
		L4 (wyzolowana choroba górnego odcinka)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (1,5)
	Manifestacja choroby	B1 (zapalna)	46 (38,0)	22 (40,0)	24 (36,4)
		B2 (zwężająca)	17 (14,0)	7 (12,7)	10 (15,2)
		B3 (penetrująca)	58 (47,9)	26 (47,3)	32 (48,5)
		Pozajelitowa	70 (57,9)	34 (61,8)	36 (54,5)

Molnar 2013 [82]				
Zabieg chirurgiczny przed rozpoczęciem terapii biologicznej, n (%)		54 (44,6)	23 (41,8)	31 (47,0)
Wcześniejsze leczenie biologiczne [#] , n (%)		25 (20,7)	15 (27,3)	10 (15,2)
Wynik w skali CDAI w chwili rozpoczęcia terapii biologicznej, mediana		340	307	300
Stężenie CRP w chwili rozpoczęcia terapii biologicznej, mediana [mg/l]		9,8	12,5	7,9
Palenie tytoniu w chwili włączenia do badania, n (%)		33(30,3)**	22(40,7)***	11 (20,0)***
Przeprowadzona appendektomia (chirurgiczne usunięcie wyrostka robaczkowego), n (%)		16(25,0)^	5(10,9)^	11(61,1)^^
Przyjmowanie steroidów w ramach premedykacji, n (%)		62 (51,2)	b/d	b/d
Leczenie skojarzone, n (%)	Z kortykosteroidami	72 (59,5)	39 (70,9)	33 (50,0)
	Z tiopurynami	103 (85,1)	46 (83,6)	57 (86,4)
INTERWENCJA				
Interwencja badana:				
Terapia biologiczna stosowana przez rok po indukcji remisji (według węgierskich krajowych wytycznych):				
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ adalimumab stosowany u 34 chorych; ⊗ infliksymab stosowany u 87 chorych. 				
Zmiana dawkowania leków:				
U 10,4% chorych konieczne było zmniejszenie odstępów czasowych podawania badanych leków w czasie pierwszych 6 miesięcy (IQR: 4; 8,25) leczenia.				
Leczenie skojarzone:				
Chorzy mogli otrzymywać leczenie skojarzone.				
PUNKTY KOŃCOWE				
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:				
Wyniki dla 12 miesięcy:				
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ gojenie błony śluzowej; ⊗ wynik w skali CDAI oraz stężenie CRP. 				
Wyniki dla 24 miesięcy:				
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia); ⊗ czas do nawrotu klinicznego; ⊗ wynik w skali CDAI oraz stężenie CRP; ⊗ analiza jedno- i wieloczynnikowa, analiza Kaplana-Meiera oraz analiza regresji Coxa czynników wpływających na konieczność ponownego leczenia; ⊗ remisja po ponownym leczeniu; ⊗ zabiegi chirurgiczne w czasie nawrotu. ⊗ profil bezpieczeństwa. 				
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:				
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak. 				

*dane dotyczące palenia tytoniu w chwili włączenia do badania były niedostępne dla 12 chorych

**dane dotyczące palenia tytoniu w chwili włączenia do badania były niedostępne dla 1 chorego

***dane dotyczące palenia tytoniu w chwili włączenia do badania były niedostępne dla 11 chorych

^dane dotyczące przeprowadzonego zabiegu appendektomii były niedostępne dla 57 chorych

^^dane dotyczące przeprowadzonego zabiegu appendektomii były niedostępne dla 9 chorych

^^^dane dotyczące przeprowadzonego zabiegu appendektomii były niedostępne dla 48 chorych

#dotyczy leczenia terapią biologiczną przed rozpoczęciem badania

11.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 46
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I i III etap

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz – etap I	Powód wykluczenia i komentarz – etap III
<i>Asking 2011</i> [101]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Assasi 2010</i> [102]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Behm 2008</i> [104]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Braun 2007</i> [112]	Niewłaściwa metodyka: Analiza nowych przypadków IBD u chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Bultman 2010</i> [114]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Burmester 2009</i> [115]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Burmester 2013</i> [116]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Cassinotti 2008</i> [117]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Analiza dotyczyła oceny stosowania ADA (do analizy nie włączono badań dotyczących stosowania IFX).
<i>Chaparro 2012b</i> [118]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Colombel 2009a</i> [122]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Czuber-Dochan 2013</i> [131]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Da 2013</i> [132]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Dendai 2013</i> [135]	Niewłaściwa populacja: Analiza badań dotycząca chorych na IBD poddanych terapii lekami anti-TNF (w przeglądzie nie poddano analizie grupy chorych na ChLC otrzymujących adalimumab).	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Dretzke 2011</i> [138]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Fiorino 2010</i> [142]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz – etap I	Powód wykluczenia i komentarz – etap III
<i>Fiorino 2011</i> [143]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Hanauer 2004</i> [148]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Hazlewood 2015</i> [78]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA. Wyniki analizowano bez podziału na czas trwania leczenia.	Przegląd włączony do analizy.
<i>Herrlinger 2008</i> [152]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Huang 2011</i> [79]	Przegląd włączony do analizy	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Hudesman 2013</i> [154]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Kawalec 2013</i> [159]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Kopylov 2014</i> [81]	Przegląd włączony do analizy	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Loftus 2007</i> [166]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Ma 2009</i> [171]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Mozaffari 2014</i> [179]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Nanau 2014</i> [180]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Narula 2013</i> [181]	Niewłaściwa metodyka: Analiza wystąpienia komplikacji pooperacyjnych u chorych po zabiegu chirurgicznym skojarzonym z leczeniem anty-TNF. Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	
<i>NICE HTA 2010</i> [182]	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Oussalah 2010</i> [83]	Przegląd włączony do analizy	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Pariante 2014</i> [191]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Paul 2014</i> [192]	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA. Najdłuższym okres obserwacji wśród włączonych badań wynosił 20,4 miesiące – badanie <i>Karmiris 2009</i> .	

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz – etap I	Powód wykluczenia i komentarz – etap III
<i>Peyrin-Biroulet 2008 [88]</i>	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Przegląd włączony do analizy.
<i>Peyrin-Biroulet 2010 [194]</i>	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Peyrin-Biroulet 2011 [195]</i>	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Scheinfeld 2004 [207]</i>	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Serghini 2012 [211]</i>	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Shale 2010 [212]</i>	Niewłaściwa metodyka: Przegląd niesystematyczny.	
<i>Singh 2011 [214]</i>	Niewłaściwa metodyka: Analiza profilu bezpieczeństwa leków z grupy anty-TNF we wszystkich wskazaniach. Badanie nie miało na celu przedstawienia wyników w poszczególnych wskazaniach.	
<i>Singh 2014 [89]</i>	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Przegląd włączony do analizy.
<i>Song 2014 [215]</i>	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Stidham 2014 [90]</i>	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Przegląd włączony do analizy.
<i>Thaler 2012 [225]</i>	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Vogelaar 2009 [91]</i>	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Przegląd włączony do analizy.
<i>Williams 2014 [236]</i>	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.
<i>Zhang 2013 [239]</i>	Niewłaściwa metodyka: Brak włączonych badań do analizy dotyczących 2-letniego stosowania ADA.	Niewłaściwa metodyka: Brak wyników dotyczących porównania stosowania ADA względem IFX.

Tabela 47.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Alawneh 2014</i> [94]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych na ChLC leczonych ADA.
<i>Allez 2010</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Maksymalny okres obserwacji chorych w badaniu wynosił 20 tygodni.
<i>Amiot 2014</i> [97]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych leczonych ADA. Brak wyników dla chorych leczonych co najmniej 12 miesięcy.
<i>Baumgart 2011</i> [103]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych na ChLC.
<i>Beigel 2014 a</i> [105]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych na ChLC leczonych ADA.
<i>Beigel 2014 b</i> [106]	Niewłaściwa interwencja	ADA podawany przez krócej niż przez 12 miesięcy (mediana iniekcji wynosiła 8, co stanowi około 4-miesięczny okres podawania leku).
<i>Chaparro 2012a</i> [119]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych o dawkowaniu ADA (nie podano wielkości dawek oraz częstości ich podawania).
<i>Colombel 2014</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji chorych w badaniu wynosił 52 tygodnie.
<i>Colombel 2009b</i> [124]	Niewłaściwa interwencja	Brak wyodrębnionych wyników dla dawki podtrzymującej podawanej co drugi tydzień (ADA co dwa tygodnie podawano jedynie u 42,9% chorych).
<i>Condino 2013</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji – 16,6 miesięcy.
<i>Coscia 2013</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Ocena efektywności zabiegu chirurgicznego skojarzonego z leczeniem biologicznym.
<i>Cottone 2011</i> [128]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych na ChLC leczonych ADA.
<i>Cullen 2011</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 10 chorych leczonych adalimumabem. Ponadto, mediana czasu trwania okresu obserwacji wynosiła 6 miesięcy.
<i>Cullen 2012</i> [130]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 3 chorych leczonych adalimumabem.
<i>Dart 2014</i> [133]	Niewłaściwa interwencja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych leczonych ADA. Brak wyników dotyczących skuteczności leczenia.
<i>De Cruz 2014</i> [134]	Niewłaściwa populacja	Jedynie około 50% chorych przed operacją miało wynik CDAI>200. Brak informacji o aktywności choroby w momencie rozpoczęcia leczenia ADA.
<i>Desai 2013</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 10 chorych w grupie ADA. Brak wyodrębnionych wyników dla chorych leczonych ADA.
<i>El-Gazzaz 2012</i> [139]	Niewłaściwa interwencja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych leczonych ADA.
<i>Feagins 2010</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Herrinton 2012</i> [150]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych na ChLC leczonych ADA.
<i>Ho 2009</i> [153]	Niewłaściwa populacja	11% chorych, rozpoczynających terapię ADA stanowiły dzieci poniżej 16 r.ż.
<i>Jauregui-Amezaga 2013</i> [156]	Niewłaściwa metodyka	Brak informacji dotyczącej liczebności grupy chorych na ChLC leczonych ADA. W badaniu podano jedynie wynik dla jednego chorego leczonego ADA przez 150 tyg.
<i>Kamm 2011</i> [157]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali ADA przez 3 lata. Brak wyodrębnionych wyników dla chorych po 2 latach.
<i>Karmiris 2009</i> [158]	Niewłaściwa metodyka	Mediana okresu obserwacji wynosiła w badaniu 20,3 miesiące. W badaniu podano również wynik estymacji po 12 tygodniach leczenia (do analizy włączano badania, w którym czas trwania leczenia wynosił dla interwencji badanej 24 miesiące +/- 3 miesiące).
<i>Kotze 2014</i> [161]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych leczonych ADA. Chorzy leczeni ADA lub IFX, poddawani wcześniej zabiegowi w znieczuleniu.
<i>Lawrance 2010</i> [163]	Niewłaściwa interwencja	64% chorych z ChLC otrzymywało leczenie krócej niż 12 miesięcy.
<i>Lees 2009</i> [164]	Niewłaściwa interwencja	Badanie oceny skuteczności IFX. Część chorych otrzymywało następnie ADA przez okres czasu krótszy niż rok. Brak wyników długookresowych dla chorych na ChLC leczonych ADA.
<i>Li 2012</i> [165]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z zapaleniem zbiornika jelitowego wywołanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mediana czasu trwania terapii wynosiła 41 tygodni.
<i>Ma 2014a</i> [170]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali ADA przez około 2,5 roku.
<i>Ma 2014b</i> [169]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali ADA przez około 2,5 roku.
<i>Mandel 2014</i> [172]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych na ChLC leczonych ADA.
<i>Marehbian 2009</i> [173]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych na ChLC leczonych ADA.
<i>Molander 2013</i> [175]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących ciężkości oraz aktywności choroby, a także o nietolerancji/występowaniu przeciwwskazań do stosowania standardowego leczenia. Brak danych o dawkowaniu ADA (nie podano wielkości dawek oraz częstości ich podawania).
<i>Molnar 2012</i> [176]	Niewłaściwa interwencja	Czas trwania leczenia chorych wynosił 12 tygodni.
<i>Molnar 2013</i> [177]	Niewłaściwa interwencja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych leczonych ADA. Wyniki dla IFX i ADA łącznie.
<i>Ng 2009</i> [183]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 10 chorych w grupie ADA (n=7).
<i>Nichita 2010</i> [184]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla 2-letniego okresu obserwacji.
<i>Osterman 2014</i> [187]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza występowania nowotworów u chorych leczonych ADA. Brak wyników dla 2-letniego okresu obserwacji.
<i>Panaccione 2013</i> [188]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali ADA przez 4 lata. Brak wyników dla 2-letniego okresu obserwacji.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Ramos-Casals 2007 [197]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 10 chorych na ChLC (n=7), w tym nie wszyscy chorzy stosowali ADA.
<i>Reenaers 2012 [199]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących ciężkości choroby. Ponadto jedynie u 55% chorych stwierdzono aktywną postać choroby. Średni czas podawania ADA wynosił 26 miesięcy.
<i>Riis 2012 [201]</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych leczonych ADA. Wyniki dla IFX i ADA łącznie.
<i>Roblin 2014 [202]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych na ChLC leczonych ADA.
<i>Rubin 2012 [203]</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych leczonych ADA. Wyniki dla IFX i ADA łącznie.
<i>Savarino 2013 [206]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczyło oceny zapobiegania nawrotom choroby po zabiegu chirurgicznym.
<i>Schreiber 2013 [209]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza wyników dla 3-letniego stosowania ADA. Brak wyników dla 2-letniego stosowania ADA w grupie chorych stosujących lek co dwa tygodnie.
<i>Shmidt 2012 [213]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych na ChLC leczonych ADA.
<i>Sprakes 2011 [218]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji przedstawiono jeden estymowany wynik dotyczący utrzymania odpowiedzi klinicznej na wykresie. Nie podano wyniku w tekście publikacji.
<i>Swaminath 2009 [220]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak informacji dotyczącej długości trwania okresu obserwacji chorych (podano jedynie iż okres obserwacji wynosił co najmniej 6 miesięcy).
<i>Teriaky 2014 [222]</i>	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji wynosił 15 miesięcy. Brak wyników dotyczących przerwania leczenia po roku czasu.
<i>Thomas 2014 [226]</i>	Niewłaściwa populacja	16% chorych rozpoczynających terapię ADA stanowiły dzieci poniżej 17 r.ż. W publikacji podano jedynie estymowane wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 30 miesięcy.
<i>Tursi 2014 [230]</i>	Niewłaściwa interwencja	Analiza wyników dla 3-letniego stosowania ADA. Brak wyników dla 2-letniego stosowania ADA.
<i>Vester-Andersen 2014 [233]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczył tylko 1 chory, leczony ADA.
<i>Watanabe 2014 [234]</i>	Niewłaściwa interwencja	Analiza wyników dla 3-letniego stosowania ADA. Brak wyników dla 2-letniego stosowania ADA.
<i>Zorzi 2012 [240]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy, których średni wynik w skali CDAI wynosił <300. Ponadto, w badaniu uczestniczyło tylko 12% chorych z przetokami. Okres obserwacji – 76 tygodni (19 miesięcy).

Tabela 48.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – IV etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Af Bjorkesten 2013</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż 52 tyg.
<i>Alzafiri 2011</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji wynosił 62 miesiące. Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu rocznej terapii IFX.
<i>Antakia 2013</i> [98]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy poddawani leczeniu IFX razem z przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego.
<i>Armuzzi 2013</i> [99]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż 52 tyg.
<i>Arslan 2003</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż 52 tyg.
<i>Beigel 2014</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.
<i>Ben-Horin 2012</i> [107]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji dotyczącej długości podawania IFX u chorych. Nie odnaleziono również wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia IFX przez rok. Ponadto, powodem przerwania terapii biologicznej u większości chorych był brak skuteczności leczenia.
<i>Bjorkesten 2011</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.
<i>Bor 2015</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.
<i>Bortlik 2013</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia. Chorzy otrzymywali IFX przez 25 miesięcy.
<i>Brandse 2014</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia. Ponadto włączani do badania chorzy byli uprzednio leczeni ADA i/lub IFX, u których wykazano brak skuteczności lub nietolerancję na te leki.
<i>Breynaert 2011</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Analiza czasu trwania infuzji IFX w grupie chorych na IBD. Chorzy otrzymywali IFX w postaci godzinnych lub 2-godzinnych wlewów. W badaniu uczestniczyli również chorzy nieleczeni w standardowych odstępach czasu między kolejnymi dawkami leku.
<i>Cohen 2001</i> [120]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymali średnio 2,38 oraz 3,23 infuzji IFX, co nie przekraczało 6-8 tygodni podawania leku.
<i>Colombel 2010</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji dłuższego niż 12 miesięcy. Wynik w skali CDAl=284 dla chorych leczonych IFX (umiarkowana aktywność choroby)
<i>Condino 2013</i> [125]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji o długości leczenia.
<i>Cornillie 2014</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji dłuższego niż 12 miesięcy.
<i>Dart 2014</i> [133]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia. Mediana leczenia biologicznego wynosiła 25 miesięcy.
<i>Domenech 2005</i> [137]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy. W badaniu uczestniczyły również dzieci (nie podano jaki odsetek stanowili dorośli chorzy).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Eshuis 2013</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia IFX. Brak informacji o długości trwania leczenia IFX oraz o ciężkości ChLC.
<i>Gagniere 2014</i> [144]	Niewłaściwa interwencja	Mediana czasu leczenia IFX wynosiła 16 miesięcy. Ponadto, główne wyniki dotyczące skuteczności podano po 6 lub 8 tygodniach.
<i>Geboes 2005</i> [145]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.
<i>Gonzaga 2009</i> [146]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali IFX przez 3,6 lub 4,1 lat. W badaniu analizowano powody przerwania terapii IFX.
<i>Hamzaoglu 2010</i> [147]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.
<i>Hanauer 2002</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji dłuższego niż 12 miesięcy.
<i>Herrinton 2013</i> [151]	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla chorych na IBD łącznie. Brak wyodrębnionych wyników dla chorych z ChLC leczonych IFX. Wyniki podawane dla leków TNF-alfa łącznie (IFX, ADA oraz CEP).
<i>Iesalnieks 2009</i> [155]	Niewłaściwa metodyka	IFX lub ADA stosowany u 8 chorych.
<i>Kestens 2013</i> [160]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.
<i>Kuzela 2012</i> [162]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.
<i>Louis 2012</i> [167]	Niewłaściwa interwencja	Mediana stosowania IFX u chorych wynosiła 2,2 lata. Brak informacji o ciężkości choroby przed rozpoczęciem leczenia IFX oraz o dawkowaniu IFX.
<i>Lu 2012</i> [168]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla okresu obserwacji po dyskontynuacji leczenia podane osobno dla 8 oraz 6 chorych (w zależności od utrzymania remisji po przerwaniu terapii). Czas trwania leczenia u 8 chorych u których wystąpił nawrót choroby wynosił 7,2 miesięcy.
<i>Molander 2013</i> [175]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia. Ponadto, mediana przyjmowania TNF-alfa wynosiła 23 miesiące.
<i>Molander 2014</i> [174]	Niewłaściwa interwencja	Mediana stosowania IFX u chorych na ChLC wynosiła 32 miesiące. Brak wyodrębnionych wyników dla chorych leczonych IFX we wskazaniu ChLC.
<i>Moss 2008</i> [178]	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla chorych u których stwierdzono reakcje w miejscu wstrzyknięcia IFX. Mediana czasu stosowania IFX w tej grupie chorych wynosiła 4 miesiące.
<i>O'Donnell 2011</i> [185]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu stosowania IFX przez 12 miesięcy. Ponadto, u chorych leczenie IFX mogło zostać przerwane, a następnie przywrócone (brak ciągłości terapii).
<i>Orlando 2005</i> [186]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali co najmniej 1 iniekcję IFX (1-3 iniekcji w zależności od postaci choroby). Wyniki skuteczności przedstawiono po 12 tygodniach.
<i>Papamichael 2014</i> [189]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy przyjmowali IFX przez około 7 miesięcy.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Papay 2013</i> [190]	Niewłaściwa metodyka	Analiza chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. W badaniu uczestniczył tylko 1 chory otrzymujący IFX.
<i>Peters 2014</i> [193]	Niewłaściwa interwencja	Analiza skuteczności ADA. Brak wyników dotyczących dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.
<i>Poupartin 2006</i> [196]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dotyczących dalszego stanu chorego po uzyskaniu remisji po leczeniu IFX.
<i>Rasul 2004</i> [198]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji dłuższego niż 56 tygodni.
<i>Regueiro 2014</i> [200]	Niewłaściwa populacja	Wszyscy chorzy w badaniu poddani leczeniu skojarzonemu IFX z leczeniem chirurgicznym. Chorzy z medianą wyniku CDAI =202 (umiarkowana aktywność choroby).
<i>Riis 2012</i> [201]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia anty-TNF. Wyniki dla ADA i IFX podane łącznie.
<i>Rutgeerts 2006</i> [204]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji dłuższego niż 56 tygodni.
<i>Sanchez 2005</i> [205]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji dłuższego niż 8,5 miesięcy.
<i>Schnitzler 2008</i> [208]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali IFX przez 6,2 miesiące.
<i>Sciaudone 2011</i> [210]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.
<i>Sorrentino 2010</i> [216]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali IFX po leczeniu chirurgicznym. Brak informacji dotyczącej ciężkości choroby.
<i>Sou 2006</i> [217]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymali średnio 2,71 iniekcji IFX. Średnia długość okresu obserwacji wynosił 10,1 miesięcy.
<i>Steenholdt 2012</i> [219]	Niewłaściwa interwencja	Mediana iniekcji IFX u chorych wynosiła 3. Brak wyników dla okresu obserwacji dłuższego niż 12 miesięcy.
<i>Talbot 2005</i> [221]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia. Ponadto, IFX w okresie podtrzymania remisji podawano co 12 tygodni.
<i>Ternant 2014</i> [223]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania Louis 2012, brak wyników dotyczących skuteczności leczenia po przerwaniu terapii IFX.
<i>Teshima 2009</i> [224]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczyło analizy przyczyn przerwania terapii infliksymabem (brak skuteczności leczenia lub wystąpienie zdarzeń niepożądanych). Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.
<i>Tozer 2012</i> [227]	Niewłaściwa interwencja	Mediana czasu leczenia chorych, którzy przegrali terapię IFX wynosiła 17 miesięcy.
<i>Tursi 2010</i> [228]	Niewłaściwa interwencja	Mediana czasu leczenia chorych IFX wynosiła 19 miesięcy.
<i>Tursi 2014</i> [229]	Niewłaściwa populacja	Chorzy po operacji chirurgicznej otrzymywali leczenie IFX lub ADA w celu prewencji wystąpienia nawrotu choroby.
<i>Vadan 2011</i> [231]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.
<i>Van Assche 2012</i> [232]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.
<i>Waugh 2010</i> [46]	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania Lu 2012. Mediana przyjmowania IFX przez chorych wynosiła 15,6 miesięcy.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Wenzl 2004 [235]</i>	Niewłaściwa interwencja	Mediana liczby dawek IFX wynosiła 5,3 dla wszystkich chorych w trakcie 29-miesięcznego okresu obserwacji. Brak informacji o schemacie podawania leku.
<i>Witthoft 2005 [237]</i>	Niewłaściwa interwencja	Mediana liczby dawek IFX wynosiła 2,9 dla wszystkich chorych. Chorzy z wynikiem CDAI<300 (inna niż ciężka aktywność choroby). Ponadto, IFX podawano co 8,7 tyg.
<i>Yoshida 2012 [238]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby CDAI=213. Natomiast chorzy z obecnością przetok okołodobytowych stanowili jedynie 33,3% (5/15) chorych. Chorzy zostali poddani leczeniu z pominięciem terapii indukcyjnej.

11.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 49.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 50.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 51.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 52.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta *
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad *
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak *
- b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *

- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *
- c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

Tabela 53.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne (RR ang. <i>relative risk</i>) >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 54.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

12. Spis tabel

Tabela 1	Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika CDAI.....	27
Tabela 2	Wiedeńska i montrealaska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna	28
Tabela 3	Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB ..	29
Tabela 4.	Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na ciężką aktywną postać ChLC oraz na ChLC z obecnością przetok.....	33
Tabela 5.	Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania adalimumabu w leczeniu chorych na ciężką aktywną postać ChLC oraz na ChLC z obecnością przetok	40
Tabela 6.	Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w ramach leczenia chorych na ChLC.....	45
Tabela 7.	Charakterystyka wybranych komparatorów dla adalimumabu.....	52
Tabela 8.	Szczegóły dotyczące finansowania adalimumabu oraz infliksymabu ze środków publicznych w Polsce.....	56
Tabela 9.	Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	81
Tabela 10.	Charakterystyka badań włączonych do analizy dla interwencji badanej	89
Tabela 11	Charakterystyka badań włączonych dla komparatora	92
Tabela 12.	Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>ADHERE</i> (publikacja <i>Panaccione 2010</i>), <i>Dai 2014</i> , <i>Peters 2014</i> , <i>Kestens 2013</i> , <i>Molnar 2013</i> , <i>Papamichael 2012</i> oraz <i>Palacios 2008</i>	96
Tabela 13.	Uzyskanie remisji na podstawie eksperymentalnych badań <i>ADHERE</i> oraz <i>Papamichael 2012</i>	104

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>ADHERE</i> (badanie eksperymentalne) oraz <i>Kestens 2013</i> (badanie obserwacyjne).....	104
Tabela 15. Estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie na podstawie obserwacyjnych badań <i>Peters 2014</i> i <i>Palacios 2008</i>	105
Tabela 16. Gojenie błony śluzowej na podstawie eksperymentalnego badania <i>Papamichael 2012</i>	106
Tabela 17. Niepowodzenie leczenia na podstawie eksperymentalnego badania <i>Papamichael 2012</i>	106
Tabela 18. Częstość hospitalizacji chorego na podstawie badania <i>ADHERE</i> (badanie eksperymentalne) oraz badania <i>Kestens 2013</i> (badanie obserwacyjne)	107
Tabela 19. Estymowane ryzyko hospitalizacji chorego na podstawie eksperymentalnego badania <i>ADHERE</i>	108
Tabela 20. Konieczność przyjmowania steroidów w czasie terapii na podstawie obserwacyjnego badania <i>Kestens 2013</i>	108
Tabela 21. Uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia (IBDQ \geq 170) na podstawie eksperymentalnego badania <i>ADHERE</i>	109
Tabela 22. Częstość występowania remisji oraz gojenia błony śluzowej na podstawie badania <i>Dai 2014</i> oraz <i>Molnar 2013</i>	110
Tabela 23. Wynik w skali CDAI oraz stężenia CRP na podstawie badania <i>Dai 2014</i> oraz <i>Molnar 2013</i>	111
Tabela 24. Nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia) na podstawie badania <i>Dai 2014</i> oraz <i>Molnar 2013</i>	112
Tabela 25. Czas do nawrotu klinicznego na podstawie badania <i>Dai 2014</i> oraz <i>Molnar 2013</i>	112
Tabela 26. Wynik w skali CDAI oraz stężenie CRP w czasie nawrotu na podstawie badania <i>Dai 2014</i> oraz <i>Molnar 2013</i>	113

Tabela 27. Analiza jedno- oraz wieloczynnikowa czynników wpływających na konieczność ponownego leczenia (nawrót choroby) na podstawie badania <i>Molnar 2013</i>	114
Tabela 28. Odpowiedź na ponowne leczenie na podstawie badania <i>Dai 2014</i> oraz <i>Molnar 2013</i>	116
Tabela 29. Zabiegi chirurgiczne w czasie nawrotu na podstawie badania <i>Molnar 2013</i>	117
Tabela 30. Skuteczność rocznego stosowania anty-TNF w ocenie gojenia błony śluzowej na podstawie badania ankietowego	118
Tabela 31. Wynik w skali CDAI oraz stężenie CRP po rocznej terapii na podstawie badania ankietowego	118
Tabela 32. Nawrót kliniczny na podstawie badania ankietowanego.....	119
Tabela 33. Częstość występowania zgonów na podstawie obserwacyjnego badania <i>Kestens 2013</i>	120
Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Papamichael 2012</i> (badanie eksperymentalne) oraz badania <i>Kestens 2013</i> (badanie obserwacyjne).....	120
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Molnar 2013</i>	122
Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®	131
Tabela 37. <i>Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)</i> – adalimumab oraz infliksymab w leczeniu dorosłych chorych	148
Tabela 38 Trwające badanie kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej.....	153
Tabela 39 Charakterystyka chorych włączonych do <i>badania ankietowego</i>	154
Tabela 40. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	156

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I, II i III etap	159
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – IV etap.....	160
Tabela 43 Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	161
Tabela 44. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących 2-letniego stosowania adalimumabu u chorych na ChLC	162
Tabela 45. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa rocznego stosowania adalimumabu względem infliksymabu	163
Tabela 46 Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I i III etap	182
Tabela 47. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	185
Tabela 48. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – IV etap	188
Tabela 49. Kryteria Cook.....	192
Tabela 50. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	192
Tabela 51. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	192
Tabela 52. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	193
Tabela 53. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	194
Tabela 54. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	195

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	62
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	70
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap	74
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – IV etap.....	79

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Andrzejewska J., Talarska D., Michalak M oraz Linke K., *Quality of life in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Comparative analysis*; *Przeгляд Gastroenterologiczny* 2009; 4(5): 251-255
3. Bartnik W., *Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit*, *Przeгляд Gastroenterologiczny* 2007, 2(5)
4. Baumgart D, C., Sandborn W. J., *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies*, *Lancet* 2007, 369: 1641-1657
5. Bączyk G., Karoń J., Krokowicz P., *Obiektywny i subiektywny wymiar jakości życia osób z nieswoistym zapaleniem jelit leczonych na oddziale chirurgicznym*, *Przeгляд Gastroenterologiczny* 2011, 6(3): 170-175
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®, http://leki.urpl.gov.pl/files/AzathioprinumVIS_tabl_50mg.pdf (data dostępu: 24.04.2015 r.)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Entocort®, <http://leki.urpl.gov.pl/files/Entocort.pdf> (data dostępu: 22.04.2015r.)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (data dostępu: 17.03.2015r.)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mercaptopurin VIS®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Mercaptopurinum_VIS_50.pdf (data dostępu: 22.04.2015r.)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex®, <http://leki.urpl.gov.pl/files/Metex.pdf> (data dostępu: 22.04.2015r.)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pentasa®, <http://leki.urpl.gov.pl/files/pentasa.pdf> (data dostępu: 22.04.2015r.)
12. Cohen R., *The quality of life in patients with Crohn's disease*; *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1603-1609
13. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
14. Economou M., Zambeli E., Michopoulos S., *Incidence and prevalence of Crohn's disease and its etiological influences*, *Annals of Gastroenterology* 2009, 22(3): 158-167

15. Fedak D., Pawlica D., Ciećko-Michalska I. i in., *Zastosowanie wybranych wskaźników granulocytarnych w diagnostyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna doniesienie wstępne*, Przegląd Lekarski 2010, 67(1)
16. Ghazi I. J., *Crohn Disease*, Medscape <http://emedicine.medscape.com/article/172940-overview> (data dostępu: 09.02.2015r.)
17. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
18. Hanauer S. B., *Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities*, Inflammatory Bowel Diseases 2006, 12(1)
19. Harvey R. F., Bradshaw J. M., *A simple index of Crohn's-disease activity*, Lancet 1980, 1(8167): 514
20. Hebzda A., Szczebłowska D., Serwin D. i in., *Choroba Leśniowskiego-Crohna – diagnostyka i leczenie*, Pediaatria i Medycyna Rodzinna 2011, 7(2): 98-103
21. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 18.03.2015)
22. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
23. Jankowski M., Zegarski W., *Choroba Leśniowskiego-Crohna a rak jelita grubego*, Współczesna Onkologia 2006, 10(4): 160-163
24. Kakkar A., Wasam S., Farraye F., *Targeting mucosal healing in Crohn's disease*; *Gastroenterology & Hepatology*, 2011; 7(6): 374-380
25. Knutson D., Greenberg G., Cronau H., *Management of Crohn's Disease - A Practical Approach*, American Family Physician 2003, 68(4): 707-714
26. Kosińska B., *Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń*, Nowiny Lekarskie 2006, 75(4): 382-388
27. Materiały od Zamawiającego; *Badanie ankietowe dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce leczenia chorych na ChLC w ramach Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)*
28. Łodyga M., Eder P., Bartnik W., i in., *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, Przegląd Gastroenterologiczny 2012; 7(6): 317-338

-
29. Mierzwa G., Czerwionka-Szaflarska M., Bała G., *Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży – obserwacje własne*, Przegląd Gastroenterologiczny 2007, 2(1): 22-26
 30. Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M. i in., *Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review*, Gastroenterology 2012, 142: 46-54
 31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
 32. Pittet V., Froehlich F., Maillard M. i in., *When do we dare to stop biological or immunomodulatory therapy for Crohn's disease? Results of a multidisciplinary European expert panel*; Journal of Crohn's and Colitis 2013: 7: 820-826
 33. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 18.03.2015)
 34. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 18.03.2015)
 35. Rejestr choroby Crohn'a; <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> (data dostępu: 09.02.2015r.)
 36. Rosenbach Y., Hartman C., Shapiro R., i in., *Adalimumab treatment in children with refractory crohn's disease*, Digestive Diseases and Sciences 2010, 55(3): 747-753
 37. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
 38. Rubin D. T., Cruz-Correa Marcia R., Gasche C. i in., *Colorectal Cancer Prevention in Inflammatory Bowel Disease and the Role of 5-Aminosalicylic Acid: a Clinical Review and Update*, Inflammatory Bowel Diseases 2008, 14: 265-274
 39. Swora E., *Ocena subpopulacji limfocytów T-regulatorowych, cytokin Th1/Th2, stanu odżywienia u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit*, Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Poznań 2012, <http://www.wbc.poznan.pl/Content/261913/index.pdf> (data dostępu: 06.02.2015 r.)
-

40. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 934-940
41. *Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r.* <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html> (data dostępu: 22.04.2015 r.)
42. *Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych*, Dz.U. 2008 nr 164 poz. 1027
43. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
44. Van Assche G., Dignass A., Panes J., i in., *The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis*, *Journal of Crohn's and Colitis* 2010, 4: 7-27
45. Walters T., Steinhart A., Bernstein C. i in., *Validating crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence*, *Inflamm Bowel Dis* 2011, 17: 1547-1556
46. Waugh A., Garg S., Matic K i in., *Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort*, *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1129-1134
47. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 18.03.2015 r.)
48. Żurawski J., *Znaczenie diagnostyki histopatologicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna*, *Nowiny Lekarskie* 2009, 78(1): 55-59

Wytyczne i rekomendacje

49. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem”*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/103/REK/RP_2_2013_Humira.pdf (data dostępu: 30.03.2015 r.)
50. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 85/2013 z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade® (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN*

5909990900114 w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/080/

REK/RP_85_2012_Ramicade_Crohn.pdf (data dostępu: 30.03.2015 r.)

51. Bernstein Ch. N., Fried M., Krabshuis J. H. i in., World Gastroenterology Organisation, *Inflammatory bowel disease: a global perspective*, 2009, http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/21_inflammatory_bowel_disease.pdf (data dostępu: 05.03.2015 r.)
52. Canadian Expert Drug Advisory Committee, *CEDAC final recommendation and reasons for recommendation, Adalimumab Resubmission #3, (Humira® – Abbott Laboratories Ltd.)*, December 2007, http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira-Resubmission-Crohns_Dec-19-2007.pdf (data dostępu: 03.03.2015 r.)
53. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J. O. i in., European Crohn's and Colitis Organisation, *The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management*, *Journal of Crohn's and Colitis* 2010, 4: 28-62
54. Feagan B. G., Lemann M., Befrits R. i in., *Recommendations for the Treatment of Crohn's Disease with Tumor Necrosis Factor Antagonists: An Expert Consensus Report*, *Inflammatory Bowel Diseases* 2012, 18(1): 152-160
55. Gastroenterological Society of Australia, *Australian Guidelines for General Practitioners and Physicians. Inflammatory Bowel Disease (IBD)., third edition*, 2013, http://www.gesa.org.au/files/editor_upload/File/Professional/33859_b-2.pdf (data dostępu: 05.03.2015 r.)
56. Lichtenstein G. R., Hanauer S. B., Sandborn W. J. i in., American College of Gastroenterology, *Management of Crohn's Disease in Adults*, *American Journal of Gastroenterology* 2009, <http://gi.org/guideline/management-of-crohn%E2%80%99s-disease-in-adults/> (data dostępu: 05.03.2015 r.)
57. Łodyga M., Eder P., Bartnik W. i in., *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012, 7(6): 317-338
58. Mowat C., Cole A., Windsor A. i in., British Society of Gastroenterology, *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*, *Gut* 2011,

- http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/ibd/ibd_2011.pdf (data dostępu: 05.03.2015 r.)
59. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease, NICE technology appraisal guidance 187*, Issued: May 2010, <http://www.nice.org.uk/guidance/ta187> (data dostępu: 03.03.2015 r.)
60. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Crohn's disease. Management in adults, children and young people*, 2012, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152/resources/guidance-crohns-disease-pdf> (data dostępu: 05.03.2015 r.)
61. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document, ADALIMUMAB, 40 mg in 0.8 mL pre-filled syringe, packs of 2 and 6, Humira®, ADALIMUMAB PEN, 40 mg solution in 0.8 mL pre-filled pen, packs of 2 and 6, Humira Pen®*, November 2007, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Adalimumab%20for%20Crohns%20HUMIRA%20Abbott%20Australasia%20PSD%206.1%20Nov%202007%20FINAL.pdf> (data dostępu: 03.03.2015 r.)
62. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document, Adalimumab, injection, 40 mg in 0.8 mL, pre-filled syringe, pre-filled pen, Humira®*, November 2010, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-11/Adalimumab_HUMIRA_Abbott_Australasia_PSD_2010-11_6-1_FINAL.pdf (data dostępu: 03.03.2015 r.)
63. Scottish Medicines Consortium, *adalimumab 40mg injection in pre-filled pen and syringe (Humira®)*, No. (417/07), 5 October 2007, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/41707_adalimumab_Humira_Nov07.pdf (data dostępu: 03.03.2015 r.)
64. Terdiman J. P., Gruss C. B., Heidelbaugh J. J. I in., American Gastroenterological Association, *American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- α Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease*, *Gastroenterology* 2013, 145: 1459-1463

Badania włączone do analizy:

65. Colombel J-F., Sandborn W., Rutgeerts P. i in., *Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial*; *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65

-
66. Dai C., Liu W-X, Jiang M., Sun M-J; *Mucosal Healing Did Not Predict Sustained Clinical Remission in Patients with IBD after Discontinuation of One-Year Infliximab Therapy*; PLoS ONE 2014, 9 (10): e110797
67. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): *Final Minutes of the meeting on 7-10 April 2014*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/05/WC500167389.pdf (data dostępu 18.03.2015 r.)
68. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): *Minutes of the meeting on 4-7 November 2013*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/12/WC500158393.pdf (data dostępu 18.03.2015 r.)
69. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): *Minutes of the meeting on 8-11 April 2013*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/06/WC500143964.pdf (data dostępu 18.03.2015 r.)
70. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): *Minutes of the meeting on 10-13 June 2013*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/07/WC500146567.pdf (data dostępu 18.03.2015 r.)
71. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): *Minutes of the meeting on 09-12 March 2015*; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/04/WC500185968.pdf (data dostępu: 22.09.2015 r.)
72. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): *Minutes of the meeting on 13-16 May 2013*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/06/WC500144716.pdf (data dostępu 18.03.2015 r.)
73. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): *Minutes of the meeting on 26-29 November 2012*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/01/WC500137660.pdf (data dostępu 18.03.2015 r.)
74. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): *Minutes of the meeting on 3-5 September 2012*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2012/10/WC500133303.pdf (data dostępu 18.03.2015 r.)
75. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): *PRAC Minutes of the meeting on 7-10 October 2013*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/11/WC500154424.pdf (data dostępu 18.03.2015 r.)
76. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/> (data dostępu: 18.03.2015 r.)
-

-
77. Food and Drug Administration, *Prescribing information. HUMIRA® (adalimumab) injection, for subcutaneous use. 2013*, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125057s310lbl.pdf (data dostępu: 17.03.2015 r.)
78. Hazlewood G.S. Rezaie A. Borman M. i in.; *Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: A network meta-analysis*; *Gastroenterology* 2015; 148 (2): 344-354
79. Huang M. L., Ran Z. H., Shen J. i in., *Efficacy and safety of adalimumab in Crohn's disease: Meta-analysis of placebo-controlled trials*, *Journal of Digestive Diseases* 2011, 12: 165-172
80. Kestens C., Van Oijen M. G. H., Mulder C. L. J. i in., *Adalimumab and Infliximab are Equally Effective for Crohn's disease in Patients not Previously Treated with Anti-Tumor N Factor-α Agents*, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013
81. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, i in., *Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract)*; *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2014; 1: 1632-1641
82. Molnar T., Lakatos P. L., Farkas K. i in., *Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy*, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2013, 37: 225-233
83. Oussalah A., Danese S., Peyrin-Biroult L., *Efficacy of TNF Antagonists Beyond One Year in Adult and Pediatric Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review*, *Current Drug Targets* 2010, 11: 156-175
84. Palacios N. L., Mendoza J. L., Taxonera C. i in., *Adalimumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. An open-label study*, *Spanish Journal of Gastroenterology* 2008, 100(11): 676-681
85. Panaccione R., Colombel J-F., Sandborn W. i in., *Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease*, *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1296-1309
86. Papamichael K., Archavlis E., Lariou C., Mantzaris G. J., *Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective, two-year, single center, pilot study*, *Journal of Crohn's and Colitis* 2012, 6: 924–931
-

-
87. Peters C. P., Eshuis E. J., Toxopeus F. M. i in., *Adalimumab for Crohn's disease: Long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients*, Journal of Crohn's and Colitis 2014, 8(8): 866-875
88. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Suray N, i in.; *Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials (Structured abstract)*; Clinical Gastroenterology and Hepatology 2008; 6(6): 644-653
89. Singh S. Garg S.K. Pardi D.S. i in.; *Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naive patients with Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis*; Mayo Clinic Proceedings 2014; 89 (12): 1621-1635
90. Stidham R.W. Lee T.C.H. Higgins P.D.R. Deshpande A.R. Sussman D.A. Singal A.G. Elmunzer B.J. Saini S.D. Vijan S. Waljee A.K.; *Systematic review with network meta-analysis: The efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease*; Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2014; 39 (12): 1349-1362
91. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ.; *The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease*; Clin Exp Gastroenterol. 2009; 2:101-9

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

92. Af Bjorkesten C. -G., Nieminen U., Sipponen T. i in., *Mucosal healing at 3 months predicts long-term endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease*, Scandinavian Journal of Gastroenterology 2013, 48(5): 543-551
93. Abate N., Catapano A.L., Ballantyne C.M. i in., *Effect of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin or rosuvastatin on modifying lipid profiles in patients with diabetes, metabolic syndrome, or neither: Results of two subgroup analyses*, Journal of Clinical Lipidology 2008, 2(2): 91-105
94. Alawneh K. M., Ayesh M. H., Khassawneh B. Y. i in., *Anti-TNF therapy in Jordan: a focus on severe infections and tuberculosis*, Biologics 2014, 8: 193-198
95. Allez M., Vermeire S., Mozziconacci N., *The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2010, 31(1): 92-101
96. Alzafiri R., Holcroft C. A., Malolepszy P. i in., *Infliximab therapy for moderately severe Crohn's disease and ulcerative colitis: A retrospective comparison over 6 years*, Clinical and Experimental Gastroenterology 2011, 4(1): 9-17
-

-
97. Amiot A., Setakhr V., Seksik P. i in., *Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID*, The American Journal of Gastroenterology 2014, 109(9): 1443-1449
 98. Antakia R., Shorthouse A. J., Robinson K. i in., *Combined modality treatment for complex fistulating perianal Crohn's disease*, Colorectal Disease 2013, 15(2): 210-216
 99. Armuzzi A., Felice C., Papa A. i in., *Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: An open-label pilot study*, Journal of Crohn's and Colitis 2013, 7(12): e623-e629
 100. Arslan S., Kav T., Besik F. i in., *Clinical outcome of Crohn's disease treated with infliximab*, Hepato-Gastroenterology 2003, 50(52): 952-956
 101. Askling J., Fahrback K., Nordstrom B. i in., *Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: Meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data*, Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2011, 20(2): 119-130
 102. Assasi N., Blackhouse G., Xie F. i in., *Patient outcomes after anti TNF-alpha drugs for Crohn's disease*, Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2010, 10(2): 163-175
 103. Baumgart D. C., Grittner U., Steingraber A. i in., *Frequency, phenotype, outcome, and therapeutic impact of skin reactions following initiation of adalimumab therapy: experience from a consecutive cohort of inflammatory bowel disease patients*, Inflammatory Bowel Diseases 2011, 17(12): 2512-2520
 104. Behm B. W., Bickston S. J., *Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease*, Cochrane Database of Systematic reviews 2008,(1)
 105. Beigel F., Deml M., Schnitzler F. i in., *Rate and predictors of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-TNF-Alpha antibodies*, PLoS ONE 2014, 9(6)
 106. Beigel F., Steinborn A., Schnitzler F. i in., *Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies*, Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2014, 23(7): 735-744
 107. Ben-Horin S., Mazor Y., Yanai H. i in., *The decline of anti-drug antibody titres after discontinuation of anti-TNFs: implications for predicting re-induction outcome in IBD*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012, 35(6): 714-722
 108. Bjorkesten C. -G. A., Nieminen U., Turunen U. i in., *Endoscopic monitoring of infliximab therapy in Crohn's disease*, Inflammatory Bowel Diseases 2011, 17(4): 947-953
-

-
109. Bor R., Farkas K., Balint A. i in., *Efficacy of combined anti-TNF-alpha and surgical therapy in perianal and enterocutaneous fistulizing Crohn's disease - Clinical observations from a tertiary Eastern European center*, Scandinavian Journal of Gastroenterology 2015, 50(2): 182-187
110. Bortlik M., Duricova D., Malickova K. i in., *Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease*, Journal of Crohn's and Colitis 2013, 7(9): 736-743
111. Brandse J. F., Peters C. P., Gecse K. B. i in., *Effects of infliximab retreatment after consecutive discontinuation of infliximab and adalimumab in refractory Crohn's disease*, Inflammatory Bowel Diseases 2014, 20(2): 251-258
112. Braun J., Baraliakos X., Listing J. i in., *Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents*, Arthritis & Rheumatology 2007, 57(4): 639-47
113. Breynaert C., Ferrante M., Fidler H. i in., *Tolerability of shortened infliximab infusion times in patients with inflammatory bowel diseases: A single-center cohort study*, American Journal of Gastroenterology 2011, 106(4): 778-785
114. Bultman E., Kuipers E. J., Woude C. J., *Systematic review: steroid withdrawal in anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease (Structured abstract)*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2010, 32(3): 313-323
115. Burmester G. R., Mease P., Dijkmans B. A. C. i in., *Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases*, Annals of the Rheumatic Diseases 2009, 68(12): 1863-1869
116. Burmester G. R., Panaccione R., Gordon K. B. i in., *Adalimumab: Long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease*, Annals of the Rheumatic Diseases 2013, 72(4): 517-524
117. Cassinotti A., Ardizzone S., Porro G. B. i in., *Adalimumab for the treatment of Crohn's disease*, Biologics 2008, 2(4): 763-77
118. Chaparro M., Guerra I., Munoz-Linares P., Gisbert J. P., *Systematic review: Antibodies and anti-TNF-alpha levels in inflammatory bowel disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012, 35(9): 971-986
119. Chaparro M., Panés J., García V. i in., *Long-term durability of response to adalimumab in Crohn's disease*, Inflammatory Bowel Diseases 2012, 18(4): 685-690
-

-
120. Cohen R. D, *Efficacy and safety of repeated infliximab infusions for Crohn's disease: 1-year clinical experience*, Inflammatory Bowel Diseases 2001, 7(1): 17-22
121. Colombel J. -F., Rutgeerts P. J., Sandborn W. J. i in., *Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease*, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014, 12(3): 414-422
122. Colombel J. -F., Sandborn W. J., Panaccione R. i in., *Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease*, Inflammatory Bowel Diseases 2009, 15(9): 1308-1319
123. Colombel J. F., Sandborn W. J., Reinisch W. i in., *Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease*, New England Journal of Medicine 2010, 362(15): 1383-1395
124. Colombel J. F., Schwartz D. A., Sandborn W. J. i in., *Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease*, Gut 2009, 58(7): 940-948
125. Condino G., Calabrese E., Zorzi F. i in., *Anti-TNF-alpha treatments and obstructive symptoms in Crohn's Disease: A prospective study*, Digestive and Liver Disease 2013, 45(3): 258-262
126. Cornillie F., Hanauer S. B., Diamond R. H. i in., *Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial*, Gut 2014, 63(11): 1721-1727
127. Coscia M., Gentilini L., Laureti S. i in., *Risk of permanent stoma in extensive Crohn's colitis: the impact of biological drugs*, Colorectal Disease 2013, 15(9): 1115-1122
128. Cottone M., Kohn A., Daperno M. i in., *Advanced Age Is an Independent Risk Factor for Severe Infections and Mortality in Patients Given Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory bowel disease*, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2011, 9(1): 30-35
129. Cullen G., Kroshinsky D., Cheifetz A. S., Korzenik J. R., *Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2011, 34(11-12): 1318-1327
130. Cullen G., Vaughn B., Ahmed A. i in., *Abdominal phlegmons in Crohn's disease: outcomes following antitumor necrosis factor therapy*, Inflammatory Bowel Diseases 2012, 18(4): 691-696
131. Czubor-Dochan W., Ream E., Norton C., *Review article: Description and management of fatigue in inflammatory bowel disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2013, 37(5): 505-516
-

-
132. Da W., Zhu J., Wang L., Lu Y., *Adalimumab for Crohn's disease after infliximab treatment failure: A systematic review*, European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013, 25(8): 885-891
133. Dart R. J., Griffin N., Taylor K. i in., *Reassessment of Crohn's disease treated with at least 12 months of anti-TNF therapy: How likely is treatment withdrawal?*, Frontline Gastroenterology 2014, 5(3): 176-182
134. De Cruz P., Kamm M. A., Hamilton A. L. i in., *Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial*, Lancet 2014
135. Denadai R., Teixeira F. V., Steinwurz F. i in., *Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF-alpha therapy for inflammatory bowel disease: A systematic literature review based on 222 cases*, Journal of Crohn's and Colitis 2013, 7(7): 517-524
136. Desai A., Zator Z. A., de Silva P. i in., *Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease*, Inflammatory Bowel Diseases 2013, 19(2): 309-1
137. Domènech E., Hinojosa J., Nos P. i in., *Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated?*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2005, 22(11-12): 1107-1113
138. Dretzke J., Edlin R., Round J. i in., *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
139. El-Gazzaz G., Hull T., Church J. M., *Biological immunomodulators improve the healing rate in surgically treated perianal Crohn's fistulas*, Colorectal Disease 2012, 14(10): 1217-1223
140. Eshuis E. J., Peters C. P., van Bodegraven A. A. i in., *Ten years of infliximab for Crohn's disease: outcome in 469 patients from 2 tertiary referral centers*, Inflammatory Bowel Diseases 2013, 19(8): 1622-1630
141. Feagins L. A., Spechler S. J., *Biologic agent use varies inversely with age at diagnosis in Crohn's disease*, Digestive Diseases and Sciences 2010, 55(11): 3164-3170
142. Fiorino G., Danese S., Peyrin-Biroulet L., *Anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases. Clinical Update on Inflammatory Disorders of the Gastrointestinal Tract*, Frontiers of Gastrointestinal Research 2010, 26: 95-107
143. Fiorino G., Szabo H., Fries W. i in., *Adalimumab in Crohn's disease: Tips and tricks after 5 years of clinical experience*, Current Medicinal Chemistry 2011, 18(8): 1230-1238
-

-
144. Gagniere C., Beaugerie L., Pariente B. i in., *Benefit of infliximab reintroduction after successive failure of infliximab and adalimumab in Crohn's disease*, Journal of Crohn's and Colitis 2014
145. Geboes K., Rutgeerts P., Opdenakker G. i in., *Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease*, Current Medical Research and Opinion 2005, 21(11): 1741-1754
146. Gonzaga J. E., Ananthkrishnan AN, Issa M, I in., *Durability of infliximab in Crohn's disease: a single-center experience*, Inflammatory Bowel Diseases 2009, 15(12): 1837-1843
147. Hamzaoglu H., Cooper J., Alsahli M. i in., *Safety of infliximab in Crohn's disease: A large single-center experience*, Inflammatory Bowel Diseases 2010, 16(12): 2109-2116
148. Hanauer S. B., *Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: overview of randomized clinical studies*, Reviews in Gastroenterological Disorders 2004, suppl 4(3): 18-24
149. Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R. i in., *Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial*, Lancet 2002, 359(9317): 1541-1549
150. Herrinton L. J., Liu L., Chen L. i in., *Association between anti-TNF-alpha therapy and all-cause mortality*, Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012, 21(12): 1311-1320
151. Herrinton L. J., Liu L., Chen L. i in., *Association between anti-TNF-alpha therapy and all-cause mortality*, Pharmacoepidemiology and drug safety 2013, 22: 394-402
152. Herrlinger K., Stange E. F., *Inflammatory bowel diseases--new therapeutic options*, Med Klin (Munich) 2008, 103(2): 90-101
153. Ho G. T., Mowat A., Potts L. i in., *Efficacy and complications of adalimumab treatment for medically-refractory Crohn's disease: Analysis of nationwide experience in Scotland (2004-2008)*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2009, 29(5): 527-534
154. Hudesman D., Lichtiger S., Sands B., *Risk of extraintestinal solid cancer with anti-TNF therapy in adults with inflammatory bowel disease: review of the literature*, Inflammatory Bowel Diseases 2013, 19(3): 644-649
155. Iesalnieks I., Glass H., Kilger A. i in., *Perianal fistulas in Crohn's disease : Treatment results at an interdisciplinary unit*, Chirurgia 2009, 80(6): 549-558
156. Jauregui-Amezaga A., Turon F., Ordas I. i in., *Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening*, Journal of Crohn's and Colitis 2013, 7(3): 208-212
-

-
157. Kamm M. A., Hanauer S. B., Panaccione R. i in., *Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease*, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011, 34(3): 306-317
158. Karmiris K., Paintaud G., Noman M. i in., *Influence of Trough Serum Levels and Immunogenicity on Long-term Outcome of Adalimumab Therapy in Crohn's Disease*, *Gastroenterology* 2009, 137(5): 1628-1640
159. Kawalec P., Mikrut A., Wisniewska N., Pilc A., *Tumor necrosis factor-alpha antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis (Provisional abstract)*, *Archives of Medical Science* 2013, 9(5): 765-779
160. Kestens C., van Oijen M. G., Mulder C. L. i in., *Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- α agents*, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013, 11(7): 826-831
161. Kotze P. G., Albuquerque I. C., Moreira Ada L. i in., *Perianal complete remission with combined therapy (seton placement and anti-TNF agents) in Crohn's disease: a Brazilian multicenter observational study*, *Arquivos de Gastroenterologia* 2014, 51(4): 284-289
162. Kuzela L., Oltman M., Sutka J. i in., *Prospective evaluation of mucosal changes in the small bowel by capsule endoscopy in patients with crohn's disease treated with infliximab and adalimumab*, *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research* 2012, 1(10): 274-279
163. Lawrance I. C., Radford-Smith G. L., Bampton P. A. i in., *Serious infections in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor-necrosis-factor-alpha therapy: an Australian and New Zealand experience*, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010, 25(11): 1732-1738
164. Lees C. W., Ali A. I., Thompson A. I. i in., *The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: Analysis of 620 patient-years follow-up*, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2009, 29(3): 286-297
165. Li Y., Lopez R., Queener E., Shen B., *Adalimumab therapy in Crohn's disease of the ileal pouch*, *Inflammatory bowel diseases* 2012, 18(12): 2232-2239
166. Loftus E. V. Jr., *Biologic therapy in Crohn's disease: review of the evidence*, *Reviews in Gastroenterological Disorders* 2007, 7(1): 3-12
167. Louis E., Mary J. Y., Vernier-Massouille G. i in., *Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped*, *Gastroenterology* 2012, 142(suppl 1): 63-70
-

-
168. Lu C., Waugh A., Bailey R. J. i in., *Crohn's disease genotypes of patients in remission vs relapses after infliximab discontinuation*, World Journal of Gastroenterology 2012, 18(36): 5058-5064
169. Ma C., Huang V., Fedorak D. K. i in., *Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2014, 40(9): 1044-1055
170. Ma C., Huang V., Fedorak D. K. i in., *Crohn's disease outpatients treated with adalimumab have an earlier secondary loss of response and requirement for dose escalation compared to infliximab: a real life cohort study*, Journal of Crohn's and Colitis 2014, 8(11): 1454-1463
171. Ma C., Panaccione R., Heitman S. J. i in., *Systematic review: the short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab (Structured abstract)*, Alimentary Pharmacology and Therapeutic 2009, 30(10): 977-986
172. Mandel M. D., Balint A., Golovics P. A. i in., *Decreasing trends in hospitalizations during anti-TNF therapy are associated with time to anti-TNF therapy: RESULTS from two referral centres*, Digestive and Liver Disease 2014, 46(11): 985-990
173. Marehbian J., Arrighi H. M., Hass S. i in., *Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease*, The American Journal of Gastroenterology 2009, 104(10): 2524-2533
174. Molander P., Färkkilä M., Salminen K. i in., *Outcome after discontinuation of TNF α -blocking therapy in patients with inflammatory bowel disease in deep remission*, Inflammatory Bowel Diseases 2014, 20(6): 1021-1028
175. Molander P., Sipponen T., Kempainen I. i in., *Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF α -blocking agents in IBD*, Journal of Crohn's and Colitis 2013, 7(9): 730-735
176. Molnar T., Farkas K., Nyari T. i in., *Frequency and predictors of loss of response to infliximab or adalimumab in Crohn's disease after one-year treatment period-A single center experience*, Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 2012, 21(3): 265-269
177. Molnar T., Lakatos P. L., Farkas K., *Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2013, 37(2): 225-233
178. Moss A. C., Fernandez-Becker N., Jo Kim K. i in., *The impact of infliximab infusion reactions on long-term outcomes in patients with Crohn's disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2008, 28(2): 221-227
-

-
179. Mozaffari S., Nikfar S., Abdolghaffari A. H., Abdollahi M., *New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease*, *Expert Opinion on Biological Therapy* 2014, 14(5): 583-600
180. Nanau R. M., Cohen L. E., Neuman M. G., *Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease*, *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 2014, 17(4): 485-531
181. Narula N., Charleton D., Marshall J. K., *Meta-analysis: peri-operative anti-TNF α treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease*, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013, 37(11): 1057-1064
182. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease (Structured abstract)*, *Health Technology Assessment Database* 2010, (1)
183. Ng S. C., Plamondon S., Gupta A. i in., *Prospective evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy guided by magnetic resonance imaging for Crohn's perineal fistulas*, *American Journal of Gastroenterology* 2009, 104(12): 2973-2986
184. Nichita C., Stelle M., Vavricka S. i in., *Clinical experience with adalimumab in a multicenter swiss cohort of patients with crohn's disease*, *Digestion* 2010, 81(2): 78-85
185. O'Donnell S., Murphy S., Anwar M. M. i in., *Safety of infliximab in 10 years of clinical practice*, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011, 23(7): 603-606
186. Orlando A., Colombo E., Kohn A. i in., *Infliximab in the treatment of Crohn's disease: predictors of response in an Italian multicentric open study*, *Digestive and liver disease* 2005, 37(8): 577-583
187. Osterman M. T., Sandborn W. J., Colombel J. -F. i in., *Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease*, *Gastroenterology* 2014, 146(4): 941-949
188. Panaccione R., Colombel J. -F., Sandborn W. J. i in., *Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: Data from CHARM and ADHERE*, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2013, 38(10): 1236-1247
189. Papamichael K., Castele N. V., Gils A. i in., *Long-Term Outcome of Patients With Crohn's Disease Who Discontinued Infliximab Therapy Upon Clinical Remission*, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014
190. Papay P., Miehsler W., Tilg H. i in., *Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease*, *Journal of Crohn's and Colitis* 2013, 7(9): 723-729
-

-
191. Pariente B., Laharie D., *Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases*, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014, 40(4): 338-353
192. Paul S., Moreau A. C., Del Tedesco E. i in., *Pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis*, *Inflammatory Bowel Diseases* 2014, 20(7): 1288-1295
193. Peters C. P., Eshuis E. J., Toxopeüs F. M. i in., *Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients*, *Journal of Crohn's and Colitis* 2014, 8(8): 866-875
194. Peyrin-Biroulet L., *Anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: A huge review*, *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* 2010, 56(2): 233-243
195. Peyrin-Biroulet L., Lemann M., *Review article: Remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease*, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011, 33(8): 870-879
196. Poupardin C., Lémann M., Gendre J. P. i in., *Efficacy of infliximab in Crohn's disease. Results of a retrospective multicenter study with a 15-month follow-up*, *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 2006, 30(2): 247-252
197. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Munoz S. i in., *Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: Analysis of 233 cases*, *Medicine* 2007, 86(4): 242-251
198. Rasul I., Wilson S. R., MacRae H. i in., *Clinical and radiological responses after infliximab treatment for perianal fistulizing Crohn's disease*, *American Journal of Gastroenterology* 2004, 99(1): 82-88
199. Reenaers C., Louis E., Belaiche J. i in., *Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab?*, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012, 36(11-12): 1040-1048
200. Regueiro M., Kip K. E., Baidoo L. i in., *Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence*, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014, 12(9): 1494-1502
201. Riis A., Martinsen T. C., Waldum H. L., Fossmark R., *Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn's disease*, *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2012, 47(6): 649-657
202. Roblin X., Marotte H., Rinaudo M. i in., *Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases*, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014, 12(1): 80-84
-

-
203. Rubin D. T., Uluscu O., Sederman R., *Response to biologic therapy in Crohn's disease is improved with early treatment: an analysis of health claims data*, Inflammatory Bowel Diseases 2012, 18(12): 2225-2231
204. Rutgeerts P., Diamond R. H., Bala M. i in., *Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease*, Gastrointestinal Endoscopy 2006, 63(3): 433-442
205. Sanchez J. M., Maldonado J. C., Torres E. A., Rivera C., *Infliximab in Hispanics: characterization of response to infliximab in an ethnic minority with Crohn's disease*, Puerto Rico health sciences journal 2005, 24(1): 11-17
206. Savarino E., Bodini G., Dulbecco P. i in., *Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: A randomized controlled trial*, American Journal of Gastroenterology 2013, 108(11): 1731-1742
207. Scheinfeld N., *A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab*, Journal of Dermatological Treatment 2004, 15(5): 280-294
208. Schnitzler F., Fidler H., Ferrante M. i in., *Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort*, Gut 2009, 58(4): 492-500
209. Schreiber S., Reinisch W., Colombel J. F., *Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: Increased remission rates through 3years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease*, Journal of Crohn's and Colitis 2013, 7(3): 213-221
210. Sciaudone G., Pellino G., Riegler G., Selvaggi F., *Infliximab in drug-naïve patients with failed ileorectal anastomosis for Crohn's disease: a new chance for sparing the rectum?*, European Surgical Research 2011, 46(4): 163-168
211. Serghini M., Haddad W., Jeddi H. i in., *Efficacy and safety of adalimumab in Crohn's disease*, Tunisie Medicale 2012, 90(2): 101-107
212. Shale M. J., Seow C. H., Coffin C. S. i in., *Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2010, 31(1): 20-34
213. Shmidt E., Wetter D. A., Ferguson S. B., Pittelkow M. R., *Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010*, Journal of the American Academy of Dermatology 2012, 67(5): 179-185
-

-
214. Singh J. A., Wells G. A., Christensen R. i in., *Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, (2)
215. Song Y. -N., Zheng P., Xiao J. -H., Lu Z. -J., *Efficacy and safety of adalimumab for the Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis of published randomized placebo-controlled trials*, European Journal of Clinical Pharmacology 2014, 70(8): 907-914
216. Sorrentino D., Paviotti A., Terrosu G. i in., *Low-Dose Maintenance Therapy With Infliximab Prevents Postsurgical Recurrence of Crohn's Disease*, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2010, 8(7): 591-599
217. Sou S., Matsui T., Yao T. i in., *Clinical and endoscopic healing after infliximab treatment in patients with Crohn's disease*, Digestive Endoscopy 2006, 18(1): 29-33
218. Sprakes M. B., Hamlin P. J., Warren L. i in., *Adalimumab as second line anti-tumour necrosis factor alpha therapy for Crohn's disease: A single centre experience*, Journal of Crohn's and Colitis 2011, 5(4): 324-331
219. Steenholdt C., Molazahi A., Ainsworth M. A. i in., *Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study*, Scandinavian Journal of Gastroenterology 2012, 47(5): 518-527
220. Swaminath A., Ullman T., Rosen M. i in., *Early clinical experience with adalimumab in treatment of inflammatory bowel disease with infliximab-treated and naïve patients*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2009, 29(3): 273-278
221. Talbot C., Sagar P. M., Johnston M. J. i in., *Infliximab in the surgical management of complex fistulating anal Crohn's disease*, Colorectal Disease 2005, 7(2): 164-168
222. Teriaky A., Gregor J., Yan B. i in., *The safety and efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease: the experience of a single Canadian tertiary care centre*, Scand Journal of Gastroenterology 2014, 49(3): 280-286
223. Ternant D., Berkane Z., Picon L. i in., *Assessment of the Influence of Inflammation and FCGR3A Genotype on Infliximab Pharmacokinetics and Time to Relapse in Patients with Crohn's Disease*, Clinical Pharmacokinetics 2014
224. Teshima C. W., Thompson A., Dhanoa L. i in., *Long-term response rates to infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort*, Canadian Journal of Gastroenterology 2009, 23(5): 348-352
225. Thaler K. J., Gartlehner G., Kien C. i in., *Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report*, Oregon Health & Science University. Portland, 2012
-

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0049852/pdf/TOC.pdf> (data dostępu: 22.03.2015 r)
226. Thomas G. R., Lewis-Morris T., Rowbotham D. i in., *Adalimumab for Crohn's disease in New Zealand--a prospective multicentre experience*, *New Zealand Medical Journal* 2014, 127(1396): 23-33
227. Tozer P., Ng S. C., Siddiqui M. R. i in., *Long-term MRI-guided combined anti-TNF- α and thiopurine therapy for Crohn's perianal fistulas*, *Inflammatory Bowel Diseases* 2012, 18(10): 1825-1834
228. Tursi A., Elisei W., Brandimarte G. i in., *Safety and effectiveness of infliximab for inflammatory bowel diseases in clinical practice*, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2010, 14(1): 47-55
229. Tursi A., Elisei W., Picchio M. i in., *Comparison of the effectiveness of infliximab and adalimumab in preventing postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: an open-label, pilot study*, *Techniques in Coloproctology* 2014, 18(11): 1041-1046
230. Tursi A., Elisei W., Picchio M. i in., *Effectiveness and safety of infliximab and adalimumab for ambulatory Crohn's disease patients in primary gastroenterology centres*, *European Journal of Internal Medicine* 2014, 25(5): 485-490
231. Vadan R., Gheorghe L. S., Constantinescu A., Gheorghe C., *The prevalence of malnutrition and the evolution of nutritional status in patients with moderate to severe forms of Crohn's disease treated with Infliximab*, *Clinical Nutrition* 2011, 30(1): 86-91
232. Van Assche G., Vermeire S., Ballet V. i in., *Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: Prospective randomised SWITCH trial*, *Gut* 2012, 61(2): 229-234
233. Vester-Andersen M. K., Prosberg M. V., Jess T. i in., *Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy*, *American Journal of Gastroenterology* 2014, 109(5): 705-714
234. Watanabe M., Hibi T., Mostafa N. M. i in., *Long-term safety and efficacy of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe Crohn's disease*, *Journal of Crohn's and Colitis* 2014, 8(11): 1407-1416
235. Wenzl H. H., Reinisch W., Jahnel J. i in., *Austrian infliximab experience in Crohn's disease: a nationwide cooperative study with long-term follow-up*, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004, 16(8): 767-773
236. Williams C. J., Peyrin-Biroulet L., Ford A. C., *Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease*, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2014, 39(5): 447-458

-
237. Witthöft T., Ludwig D., *Effectiveness and tolerability of repeated treatment with infliximab in patients with Crohn's disease: a retrospective data analysis in Germany*, International Journal of Colorectal Disease 2005, 20(1): 18-23
238. Yoshida K., Fukunaga K., Ikeuchi H. i in., *Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial*, Inflammatory Bowel Diseases 2012, 18(9): 1617-1623
239. Zhang D., Xiong B., Li X. i in., *Meta-analysis: Serious adverse events in Crohn's disease patients treated with TNF-alpha inhibitors*, Hepato-Gastroenterology 2013, 60(126): 1333-1342
240. Zorzi F., Zuzzi S., Onali S. i in., *Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: A single centre study*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012, 35(12): 1397-1407
-