

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

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
grudzień 2011

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
tel. (48 22) 549 51 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]

MSD Polska Sp. z o.o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
tel. (48 22) 549 51 00

Cytowanie: [REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2011.

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy	6
Słowa kluczowe	7
1 Cel analizy	8
2 Populacja	9
2.1 Wytyczne i rekomendacje dt. leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna	10
2.1.1 Polskie wytyczne leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna 2007 r.	10
2.1.2 Wytyczne <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> (ECCO) 2010 r.	11
2.1.3 Program terapeutyczny leczenia choroby Crohna w Polsce	12
2.2 Specyficzne rekomendacje dla infliksymabu	15
2.2.1 Rekomendacja NICE (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)... 15	
2.2.2 Rekomendacja HAS (<i>Haute Autorité de Santé, Francja</i>)	16
2.2.3 Rekomendacja PBAC (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia</i>) 17	
2.2.4 Rekomendacja SMC (<i>Scottish Medicines Consortium, Szkocja</i>)	17
2.2.5 Rekomendacja CEDAC (<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee, Kanada</i>)18	
2.2.6 Rekomendacja IQWiG (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy</i>)	19
3 Interwencja	20
3.1 Dane produktu	20
3.2 Mechanizm działania	20
3.3 Zarejestrowane wskazania	20
3.4 Dawkowanie i sposób podania	21
3.5 Przeciwwskazania	23
3.6 Przedawkowanie	23
3.7 Działania niepożądane	23
4 Komparatory	28
4.1 Adalimumab	29
4.1.1 Dane produktu	29

4.1.2	Mechanizm działania.....	29
4.1.3	Zarejestrowane wskazania.....	30
4.1.4	Dawkowanie i sposób podania.....	30
4.1.5	Przeciwwskazania.....	30
4.1.6	Przedawkowanie.....	31
4.1.7	Działania niepożądane.....	31
5	Efekty zdrowotne.....	35
6	Rekomendacja AHTAPol.....	36
7	Dotychczasowe finansowanie.....	37
8	Problem decyzyjny wg PICO.....	38
	Spis tabel.....	40
	Piśmiennictwo.....	41

Skróty i akronimy

AHTAPol	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CDAI	indeks aktywności choroby Crohna (ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i>)
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i>)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease modifying anti-rheumatic drugs</i>)
ECCO	Europejska Organizacja Choroby Crohna oraz Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
IBDQ	kwestionariusz jakości życia u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDAI	pediatryczny indeks aktywności choroby Crohna (ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>)
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Clinical Trials</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)

Słowa kluczowe

infliksymab, choroba Leśniowskiego-Crohna, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem raportu oceny technologii medycznej jest weryfikacja skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz ekonomicznych następstw stosowania infliksymabu (Remicade®, MSD) w leczeniu chorych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

*PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

Opis problemu klinicznego przedstawiono na podstawie zapisów programu terapeutycznego NFZ (Załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku).¹

Choroba Leśniowskiego-Crohna (choroba Crohna) jest pełnościennym, nieswoistym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego.

Uważa się, że w **rozwoju choroby** uczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne. Podejrzewa się, że jednym z czynników predysponujących jest zmiana powodująca poszerzenie połączeń ścisłych (ang. *tight junction*) znajdujących się pomiędzy enterocytami. Ponadto niektóre szczepy *Bacteroides fragilis*, obecne w jelicie grubym, wytwarzają enterotoksynę BFT o aktywności metaloproteazy. Enzym ten hydrolizuje wiązania peptydowe E-kadheryny, wchodzącej w skład połączeń ścisłych. Ułatwia to wnikanie do ściany toksyn i antygenów zawartych w pożywieniu. Podatność na zachorowanie może zależeć od mutacji genu białka NOD2 (ang. *nucleotide oligomerization domain*) oraz od defektu immunologicznego monocytów. O udziale czynnika genetycznego świadczy rodzinne występowanie choroby obserwowane w 5-10% przypadków.

Proces zapalny w chorobie Crohna rozpoczyna się w błonie śluzowej, ale stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego. Prowadzi to do najbardziej charakterystycznych powikłań, takich jak powstawanie przetok, zwężeń jelit, ropni i spontanicznych perforacji.

W chorobie Crohna najczęściej zajęty jest końcowy odcinek jelita krętego (*ileitis terminalis*) – u 40-50% chorych. Jelito cienkie i grube (*ileocolitis*) są zajęte jednocześnie u 30-40% chorych, a samo jelito grube – u 20% chorych. Znacznie rzadziej choroba umiejscawia się w początkowym odcinku jelita cienkiego i wyjątkowo w górnym odcinku przewodu pokarmowego lub wyrostku robaczkowym.

Objawy choroby Crohna zależą od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym. Często pierwsze objawy są niespecyficzne, co opóźnia właściwą diagnozę. Podwyższoną temperaturę ciała obserwuje się u około 1/3 chorych. Często występuje brak apetytu, nudności i wymioty (około 25% przypadków), które czasem przypominają zaburzenia odżywiania, takie jak jadłowstręt psychiczny. U 20-30% chorych występuje utrata masy ciała. Bardzo specyficzne są zmiany w okolicy odbytu (owrzodzenia, szczeliny, ropnie, przetoki okołodbytowe). Występują one aż w 50-80% przypadków choroby Crohna jelita grubego, a w 27% przypadków mogą być jej pierwszym objawem. Częstymi objawami choroby Crohna są również, poza przetokami, otorbione ropnie i zwężenia światła jelita z objawami niepełnej niedrożności. Natomiast ostra niedrożność jelit, masywny krwotok lub wolna perforacja prowadząca do rozlanego zapalenia otrzewnej są powikłaniami rzadkimi.

Historia naturalna choroby Crohna charakteryzuje się naprzemiennymi okresami zaostrzeń i remisji. Jedynie u 5% chorych występuje jeden rzut choroby z długotrwałą remisją. Chorzy często wymagają stałej intensywnej terapii i licznych zabiegów operacyjnych, co może prowadzić do znacznego inwalidztwa.

Czynniki prognostyczne przemawiające za ciężkim przebiegiem choroby to: znaczna utrata masy ciała (BMI<18), wczesne pojawienie się przetok, zapalenie naczyń, zapalenie naczyniówki oka, zajęcie stawów, wtórna skrobiawica, kacheksja, wysokie stężenie biochemicznych markerów stanu zapalnego takich jak białko C-reaktywne (CRP) oraz wysokie OB.

Klasyfikacja choroby Crohna opiera się na fenotypie (klasyfikacja rzymska lub wiedeńska, zmodyfikowana w Montrealu) lub na aktywności choroby (głównie zgodnie z indeksem aktywności choroby Crohna, ang. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) oraz odpowiedzi na leczenie (głównie steroidami: steroidooporna lub steroidozależna). Klinikną aktywność choroby dzieli się na: łagodną (CDAI: 150-220 pkt.), umiarkowaną (CDAI: 220-450 pkt.) i ciężką (CDAI>450 pkt.).

Obecnie **zapadalność** na chorobę Crohna w krajach Unii Europejskiej wynosi 5/100 000/rok. Sytuacja epidemiologiczna w Polsce nie jest dokładnie znana. Wydaje się, że choroba Crohna występuje rzadziej, jednak niedoszacowanie może być spowodowane ograniczonym dostępem do procedur diagnostycznych. Choroba Crohna dotyczy głównie ludzi młodych, zarówno kobiet, jak i mężczyzn w wieku 20-40 lat. Ostatnie szacunki podają liczbę 4-5 tysięcy chorych w Polsce (na podstawie zapisów programu terapeutycznego).¹ Według rejestru choroby Leśniowskiego-Crohna w 88 ośrodkach zarejestrowanych jest 5 186 chorych.²

Leczenie choroby Crohna zależy od lokalizacji zmian, nasilenia choroby i występowania powikłań. Opcje terapeutyczne w leczeniu choroby Crohna to: salicylany (mesalamina, sulfasalazyna), kortykosteroidy (prednizon, budezonid), antybiotyki (metronidazol, cyprofloksacyna), leki immunosupresyjne (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, cyklosporyna), przeciwciała przeciw ludzkiemu czynnikowi martwicy nowotworu alfa (TNF α – *tumour necrosis factor*; **infiximab**, adalimumab, certolizumab).

2.1 Wytyczne i rekomendacje dt. leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna

2.1.1 Polskie wytyczne leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna 2007 r.

Infiximab był pierwszym lekiem biologicznym wspomnianym w polskich wytycznych dotyczących leczenia chorób zapalnych jelit z 2007 roku. Adalimumab był wskazany jako leczenie alternatywne. Certolizumab (bez zarejestrowanego wskazania w 2007 roku) był omawiany jako kolejne możliwe przeciwciało monoklonalne stosowane w chorobie Crohna.³

Polskie wytyczne nie określają kolejnych linii leczenia (algorytmu leczenia) ani warunków, jakie muszą zostać spełnione, aby można było rozpocząć terapię biologiczną. Nie odnaleziono aktualizacji istniejących wytycznych.

2.1.2 Wytyczne *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2010* **r.**

Wytyczne ECCO z 2010 roku wydają się najbardziej aktualnymi i szczegółowymi wytycznymi, które zostały powszechnie przyjęte przez lekarzy w Polsce.

Zgodnie z wytycznymi ECCO z 2010 roku:

- Wydaje się, że wszystkie aktualnie dostępne terapie anty-TNF charakteryzują się podobną skutecznością i profilem zdarzeń niepożądanych, zatem wybór zależy od dostępności, drogi podania, preferencji chorego, kosztów i wytycznych krajowych (poziom wiarygodności: 5 – opinia eksperta, klasa zalecenia: D – niespójne lub niejednoznaczne badania z jakiegokolwiek poziomu wiarygodności).
- Utrata odpowiedzi na leczenie anty-TNF powinna prowadzić do ponownej oceny aktywności choroby, wykluczenia powikłań oraz omówienia z chorym leczenia chirurgicznego (poziom wiarygodności: 5 – opinia eksperta, klasa zalecenia: D – niespójne lub niejednoznaczne badania z jakiegokolwiek poziomu wiarygodności).
- W przypadku czynnej postaci choroby właściwymi strategiami przed zmianą dotychczas stosowanego leku na inny są zwiększenie odstępu pomiędzy podawanymi dawkami lub zwiększenie dawki (poziom wiarygodności: 5 – opinia eksperta, klasa zalecenia: D – niespójne lub niejednoznaczne badania z jakiegokolwiek poziomu wiarygodności).
- Zmiana dotychczas stosowanego leku na inny jest skuteczną strategią leczenia (poziom wiarygodności: 1b – spójne badania RCT [randomizowane badania kliniczne, ang. *randomized controlled trial*], klasa zalecenia: A – na podstawie spójnych badań RCT), ale zmniejsza liczbę przyszłych opcji terapeutycznych. W przypadku nietolerancji, zwłaszcza o nasileniu ciężkim, zmiana dotychczas stosowanego leku na inny jest właściwa. Odpowiedź na trzecią terapię anty-TNF występuje u niektórych chorych i może stanowić właściwą opcję leczenia (poziom wiarygodności: 3 – przegląd systematyczny jednorodnych badań kliniczno-kontrolnych, klasa zalecenia: C – oparta na przeglądzie systematycznym jednorodnych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych), jednak należy także rozważyć i omówić leczenie chirurgiczne.
- Pierwotny brak odpowiedzi na leczenie może być określony w ciągu 12 tygodni i może zostać wprowadzona alternatywna terapia anty-TNF w leczeniu czynnej postaci choroby (poziom wiarygodności: 3 – przegląd systematyczny jednorodnych badań kliniczno-kontrolnych, klasa zalecenia: C – oparta na

przeanalizie systematycznym jednorodnych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych).⁴

W wytycznych ECCO z 2010 roku wymieniono trzy terapie anty-TNF:

- infliksymab (Remicade®),
- adalimumab (Humira®),
- certolizumab (Cimzia®).

19 marca 2008 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) wydał negatywną opinię, zalecając odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu CIMZIA 200 mg w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, przeznaczonego do leczenia ciężkiej i aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna. CHMP uznał, że korzyści ze stosowania preparatu CIMZIA w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna nie przewyższają ryzyka i na tej podstawie zalecił więc odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie preparatu CIMZIA do obrotu.⁵

Certolizumab jest obecnie niedostępny w tym wskazaniu w Polsce.

2.1.3 Program terapeutyczny leczenia choroby Crohna w Polsce

W Polsce leczenie choroby Crohna realizowane jest w ramach programu terapeutycznego NFZ (Załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku).¹ Celem programu są: uzyskanie kontroli nad poziomem aktywności choroby, zmniejszenie liczby powikłań jelitowych i pozajelitowych u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz poprawa jakości życia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Program obejmuje leczenie przeciwciałami monoklonalnymi: **infliksymabem** lub **adalimumabem**, a także budesonidem chorych z ciężką i czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne, lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków.

W ramach programu finansowane są dwie substancje czynne: **infliksymab** i **adalimumab**, a leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna realizowane jest u dzieci i młodzieży do 18. roku życia oraz u dorosłych.

Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży do 18. roku życia

Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 14 i 42 dniach od pierwszej infuzji.

Leczenie podtrzymujące należy prowadzić w schemacie infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni.

Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 14 i 42 dniach od pierwszej infuzji.

W leczeniu podtrzymującym należy podawać infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni.

Dopuszczalne są uzasadnione 1-2-dniowe odstępstwa od podanego schematu.

Adalimumab należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce 160 mg, po 14 dniach w dawce 80 mg, a następnie w dawce 40 mg po każdych kolejnych 14 dniach do 12. tygodnia włącznie.

W leczeniu podtrzymującym adalimumabem należy go podawać w dawce 40 mg podskórnie co 2 tygodnie.

Dopuszczalne są uzasadnione 1-2-dniowe odstępstwa od podanego schematu.

Tabela 1. Kryteria włączenia do programu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.1

Leczenie ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) u dzieci i młodzieży do 18. roku życia	Leczenie ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych
<ul style="list-style-type: none"> • świadczeniobiorcy w wieku od 7 lat do momentu ukończenia 18. roku życia; • ciężka, aktywna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI powyżej 51 pkt.); • brak lub utrata odpowiedzi na dotychczas stosowane leczenie z wyjątkiem leczenia biologicznego; • wysokie stężenie markerów stanu zapalnego, jak np. CRP, oraz wysoki OB; • kobiety w wieku rozrodczym, muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu. 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 18. roku życia; • stwierdzenie ciężkiej czynnej postaci choroby lub CDAI powyżej 300 punktów, lub przetoki okołodobytowe, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym; • utarta masy ciała (BMI poniżej 18 kg/m²); • wielokrotne, niekontrolowane oddawanie stolca w ciągu dnia; • obecność czynników prognostycznych przemawiających za ciężkim przebiegiem choroby, takich jak: wczesne pojawienie się przetok, zapalenie naczyń, zapalenie naczyńówki oka, zajęcie stawów, wtórna skrobiawica, kacheksja, wysokie stężenie biochemicznych markerów stanu zapalnego, takich jak białko C-reaktywne (CRP) oraz wysoki OB; • brak reakcji na dotychczasowe leczenie lub przeciwwskazania do dotychczasowego leczenia, lub przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego; • w przypadku kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest wyrażenie zgody na świadomą kontrolę urodzeń do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.

Leczenie podtrzymujące infliksymabem u dzieci i młodzieży do 18. roku życia

W 71. dniu leczenia należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego. Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 15 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów.

i wskazanymi przez Ministra Zdrowia

programem terapeutycznym zostaną objęty zmianą postacią choroby Crohna. Przewidywane zmiany kryteriów włączenia obejmują:

- brak kryterium BMI (w przeciwieństwie do poprzedniej wersji – BMI poniżej 18 kg/m²),
- kryterium CDAI>240 punktów (w przeciwieństwie do poprzedniej wersji – CDAI>300 pkt.).

Tabela 2. Kryteria wykluczenia dzieci i dorosłych z programu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.1

Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży do 18. roku życia oraz u dorosłych

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

Określenie czasu leczenia dzieci i dorosłych w programie

- infliksymab – terapia inicjująca: 43 dni;
- adalimumab – terapia inicjująca do 12. tygodnia włącznie.

Leczenie podtrzymujące adalimumabem lub infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie

konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki.

Zakończenie leczenia dzieci i dorosłych następuje w momencie uzyskania remisji, niewystąpienia efektów leczenia, pogorszenia stanu zdrowia świadczeniobiorcy lub wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.¹

2.2 Specyficzne rekomendacje dla infliksymabu

Infliksymab został zarejestrowany na terenie Stanów Zjednoczonych 24.08.1998 r., natomiast na terenie Unii Europejskiej – 13.08.1999 r.

Poniżej przedstawiono rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu choroby Crohna.

2.2.1 Rekomendacja NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)

Zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi leczenia infliksymabem i adalimumabem chorych z chorobą Crohna wydanymi w 2011 roku:

- **Infliksymab i adalimumab**, w ramach zarejestrowanych wskazań, są rekomendowane jako opcje terapeutyczne w leczeniu dorosłych chorych z ciężką, czynną postacią choroby Crohna,[†] którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie (w tym leczenie środkami immunosupresyjnymi i/lub kortykosteroidami) lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Infliksymab i adalimumab należy podawać zgodnie ze schematem do wystąpienia niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (które wystąpi wcześniej). Następnie chorzy powinni być ponownie poddani ocenie w celu ustalenia czy bieżące leczenie jest nadal klinicznie uzasadnione.
- Leczenie powinno być rozpoczęte od **tańszego leku** (z uwzględnieniem kosztów podania leku, wymaganej dawki oraz ceny produktu za jedną dawkę).
- **Infliksymab** jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu chorych z czynną chorobą Crohna z przetokami, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne) lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Infliksymab należy podawać zgodnie ze schematem do wystąpienia niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu

[†] Odpowiada indeksowi aktywności choroby Crohna (CDAI, ang. *Crohn's Disease Activity Index*) ≥ 300 pkt. lub indeksowi Harvey-Bradshaw $\geq 9-8$ pkt.

chirurgicznego) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (które wystąpi wcześniej). Następnie chorzy powinni być ponownie poddani ocenie w celu ustalenia czy bieżące leczenie jest nadal klinicznie uzasadnione.

- Leczenie **infliksymabem lub adalimumabem** powinno być kontynuowane jedynie w przypadkach, gdy istnieje wyraźny dowód ciągłej aktywności choroby określony przez objawy kliniczne, markery biologiczne i badania, w tym endoskopię w razie potrzeby. Chorzy kontynuujący leczenie infliksymabem lub adalimumabem powinni być poddawani ocenie co najmniej co 12 miesięcy w celu ustalenia czy bieżące leczenie jest nadal klinicznie uzasadnione. Chorzy, u których wystąpił nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia powinni mieć możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia.
- **Infliksymab**, w ramach zarejestrowanego wskazania, jest rekomendowany w leczeniu chorych w wieku 6-17 lat z ciężką, czynną postacią choroby Crohna, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie (w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne) lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Potrzeba kontynuacji leczenia powinna być weryfikowana co najmniej raz na 12 miesięcy.⁶

2.2.2 Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé*, Francja)

HAS rekomenduje umieszczenie **infliksymabu** na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią choroby Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

HAS rekomenduje także umieszczenie **infliksymabu** na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej w leczeniu chorych z aktywną chorobą Crohna z przetokami, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).⁷

HAS rekomenduje umieszczenie **infliksymabu** na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie odpowiedziały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia.⁸

HAS rekomenduje umieszczenie **adalimumabu** na liście leków refundowanych oraz na liście leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej w leczeniu chorych z ciężką, czynną postacią choroby Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i środkami

immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia (stopa refundacji: 65%).^{9,10}

2.2.3 Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia*)

PBAC rekomenduje umieszczenie **infliksymabu** na listach refundacyjnych w leczeniu chorych z ciężką chorobą Crohna (CDAI \geq 300 pkt.) lub chorych z przeprowadzoną ileostomią lub kolektomią z powodu choroby Crohna, na podstawie akceptowalnego profilu w analizie kosztów-efektywności w porównaniu z placebo (marzec 2007).¹¹

PBAC rekomenduje umieszczenie **infliksymabu** na listach refundacyjnych w leczeniu choroby Crohna u chorych w wieku od 6 do 17 lat włącznie, opornych na konwencjonalne leczenie, na podstawie akceptowalnego profilu w analizie kosztów-efektywności w porównaniu z placebo oraz zgodnie z uwagami i zaleceniami zawartymi w dokumencie (lipiec 2007).¹²

PBAC rekomenduje umieszczenie **infliksymabu** na listach refundacyjnych w sekcji leków wysoko wyspecjalizowanych (ang. *Highly Specialised Drugs*) w leczeniu chorych ze złożoną, oporną na leczenie chorobą Crohna z przetokami z drenażem przetoki jelitowej lub okołodbytniczej, w oparciu o akceptowalny profil w analizie kosztów-efektywności (marzec 2010).

PBAC rekomenduje umieszczenie **adalimumabu** na listach refundacyjnych w leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna (CDAI \geq 300 pkt.) lub chorych z przeprowadzoną ileostomią lub kolektomią z powodu choroby Crohna, na podstawie minimalizacji kosztów w porównaniu z infliksymabem (listopad 2007).

PBAC rekomenduje umieszczenie **adalimumabu** na listach refundacyjnych w leczeniu chorych ze złożoną, oporną na leczenie chorobą Crohna z przetokami z drenażem przetoki jelitowej lub okołodbytniczej, na podstawie minimalizacji kosztów w porównaniu z infliksymabem (listopad 2010).

2.2.4 Rekomendacja SMC (*Scottish Medicines Consortium, Szkocja*)

6 kwietnia 2007 r. SMC nie rekomendowało stosowania **infliksymabu** w ramach NHS Scotland w leczeniu podtrzymującym chorych z czynną postacią choroby Crohna z przetokami, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). Przedstawione przez producenta uzasadnienie stosunku kosztów leczenia do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające do uzyskania akceptacji SMC. Infliksymab nie został zatwierdzony przez NICE w 2002 roku w leczeniu chorych z chorobą Crohna z przetokami, którzy nie spełniają kryteriów ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna.¹³

6 kwietnia 2007 r. SMC nie rekomendowało stosowania **infliksymabu** w ramach NHS Scotland w leczeniu podtrzymującym chorych z ciężką, czynną postacią choroby Crohna,

którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez producenta dowodów ekonomicznych wystarczających do akceptacji przez SMC. Infliksymab w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna został zatwierdzony przez NICE w 2002 roku.¹⁴

11 lutego 2008 r. SMC zaaprobowało **infliksymab** do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką, czynną postacią choroby Crohna, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia.¹⁵

9 września 2011 r. SMC nie rekomendowało stosowania **infliksymabu** w ramach NHS Scotland w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną, czynną postacią choroby Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub w przypadku których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odpowiednich dokumentów dotyczących infliksymabu w tym wskazaniu.¹⁶

5 października 2007 r. SMC nie rekomendowało stosowania **adalimumabu** w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez producenta dowodów ekonomicznych wystarczających do akceptacji przez SMC.¹⁷

2.2.5 Rekomendacja CEDAC (*Canadian Expert Drug Advisory Committee, Kanada*)

Nie odnaleziono opublikowanych rekomendacji dotyczących stosowania **infliksymabu** w leczeniu chorych z chorobą Crohna, ale lek ten jest wskazany w kanadyjskich wytycznych wydanych w 2009 roku (*Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease*) jako pierwsza terapia biologiczna dostępna dla chorych z chorobą Crohna w Kanadzie.¹⁸

CEDAC rekomenduje umieszczenie **adalimumabu** na listach refundacyjnych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u chorych, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kwasem 5-aminosalicylowym, kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi, lub były

przeciwwskazania do takiego leczenia. Kwalifikujący się chorzy powinni otrzymywać początkową dawkę 160 mg, a następnie dawkę 80 mg dwa tygodnie później. Odpowiedź kliniczną na adalimumab należy oceniać po 4 tygodniach od podania pierwszej dawki, przy pomocy kryterium redukcji indeksu aktywności choroby Crohna (CAI) o co najmniej 100 pkt. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie należy rozpocząć leczenie podtrzymujące adalimumabem w dawce do 40 mg po każdym kolejnych 14 dniach (grudzień 2007).

2.2.6 Rekomendacja IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, Niemcy)

Nie odnaleziono rekomendacji dla infliksymabu ani adalimumabu w leczeniu choroby Crohna.¹⁹

3 Interwencja

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące infliksymabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.²⁰

Tabela 3. Zestawienie danych dotyczących interwencji.²⁰

Nazwa międzynarodowa	infliksymab
Nazwa handlowa	Remicade®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α) (L04A B02)
Postać	proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji
Dawka	100 mg infliksymabu
Data dopuszczenia do obrotu	pierwsze pozwolenie: 13 sierpnia 1999 r. najnowsze przedłużenie pozwolenia: 2 lipca 2009 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/99/116/001-005
Podmiot odpowiedzialny	Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia

3.2 Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α – *tumour necrosis factor*), ale niewiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).²⁰

3.3 Zarejestrowane wskazania

Choroba Crohna u dorosłych:

Infliksymab jest wskazany w:

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

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży:

Infliksymab jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.

Pozostałe zarejestrowane wskazania: reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszcycowe zapalenie stawów, łuszczyca.²⁰

3.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie infliksymabu jest zależne od wskazania.

Leczenie infliksymabem powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszcycowego zapalenia stawów lub łuszczyca. Infliksymab należy podawać dożylnie. Infuzje infliksymabu powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni infliksymabem powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń.

W czasie leczenia infliksymabem, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów, czy leków immunosupresyjnych powinny być zoptymalizowane.

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna

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

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

- podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg m.c. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub
- ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg m.c., jeśli objawy choroby wystąpią ponownie.

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

Postać czynna choroby Crohna z przetokami

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

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

- podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni lub
- ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg m.c., jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni.

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

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

Ponowne podanie w chorobie Crohna

Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infliksymab można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one,

gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania infliksymabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni.

W przypadku przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby ponownego włączenia produktu nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego. W tej sytuacji infliksymab należy ponownie podać w dawce pojedynczej, a następnie w dawce podtrzymującej zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Choroba Crohna (6 do 17 lat)

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

Infliksymabu nie badano u pacjentów z chorobą Crohna w wieku poniżej 6 lat.²⁰

3.5 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania infliksymabu:

- nadwrażliwość na infliksymab, inne białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie,
- gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne,
- umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg *New York Heart Association*, NYHA).²⁰

3.6 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania leku. Podanie pojedynczych dawek do 20 mg/kg m.c. nie powodowało objawów toksycznych.²⁰

3.7 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych leku, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje

hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane leku, zebrane z danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu leku na rynek, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Działania niepożądane podzielone według klasyfikacji układów i narządów uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4. Częstości występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia infliksymabem według Charakterystyki Produktu Leczniczego.²⁰

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes)
	często	zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień)
	niezbyt często	gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza)
	częstość nieznana	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne, takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze (pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydioidomykoza, kryptokokoza, blastomykoza), zakażenia bakteryjne (zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza) oraz zakażenia wirusowe (wirus cytomegalii), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
nowotwory łagodne, złośliwe oraz nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	rzadko	chłoniak, chłoniak nieziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka
	częstość nieznana	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego)
zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
	niezbyt często	małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza
	częstość nieznana	agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zaburzenia układu immunologicznego	często	plamica małopłytkowa
	niezbyt często	oddechowe reakcje alergiczne
	rzadko	reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowicza
zaburzenia psychiczne	często	wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna
	niezbyt często	depresja, bezsenność
	rzadko	amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość
zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	apatia
	często	ból głowy
	niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja
	rzadko	napad padaczkowy, neuropatia
zaburzenia oka	często	poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wielogniskowa neuropatia ruchowa)
	niezbyt często	zapalenie spojówek
	rzadko	zapalenie rogówki, obrzęk okołocodołowy, jęczmień
	częstość nieznana	wewnętrzne zapalenie oka
zaburzenia serca	często	przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji
	niezbyt często	tachycardia, kołatanie serca
	rzadko	niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia
	częstość nieznana	sinica, wysięk osierdziowy
zaburzenia naczyniowe	często	niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji
	niezbyt często	niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy
		niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko	niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń
	bardzo często	zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok
	często	zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa
zaburzenia żołądka i jelit	niezbyt często	obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy
	rzadko	śródmięszkowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)
	bardzo często	bóle brzucha, nudności
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie
	niezbyt często	perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg
	często	zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego
	rzadko	autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką
	częstość nieznana	niewydolność wątroby
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie
	niezbyt często	wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry
	rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność
zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców
	niezbyt często	zakażenie układu moczowego
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	odmiedniczkowe zapalenie nerek
	niezbyt często	zapalenie pochwy
zaburzenia ogólne i stany w miejscu	bardzo często	reakcje związane z infuzją, ból
	często	ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
podania		w miejscu podania, dreszcze, obrzęk
	niezbyt często	zaburzenia procesów gojenia
	rzadko	zmiany ziarniniakowe
badania diagnostyczne	niezbyt często	dotądnie autoprzeciwciała
	rzadko	nieprawidłowy układ dopełniacza

4 Komparatory

W wytycznych ECCO z 2010 roku wymieniono trzy terapie anty-TNF przeznaczone do leczenia choroby Crohna: infliksymab, adalimumab i certolizumab. Zaznaczono również, że prawdopodobnie wszystkie aktualnie dostępne w leczeniu choroby Crohna terapie anty-TNF charakteryzują się podobną skutecznością i profilem zdarzeń niepożądanych, zatem wybór zależy od dostępności, drogi podania, preferencji chorego, kosztów i wytycznych krajowych.⁴

NICE, w leczeniu dorosłych chorych z ciężką czynną postacią choroby Crohna, rekomenduje stosowanie infliksymabu i adalimumabu. W leczeniu chorych z czynną chorobą Crohna z przetokami oraz chorych w wieku 6-17 lat z ciężką czynną postacią choroby Crohna rekomendowany jest jedynie infliksymab.⁶

Według SMC komparatorem dla adalimumabu w leczeniu dorosłych chorych z ciężką czynną postacią choroby Crohna jest infliksymab.¹⁷ SMC zaznacza, że nie ma innego inhibitora TNF α z wyjątkiem infliksymabu zarejestrowanego w leczeniu chorych w wieku 6-17 lat z chorobą Crohna.¹⁵

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1*, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.²¹

W Polsce leczenie choroby Crohna realizowane jest w ramach programu terapeutycznego, który obejmuje podawanie infliksymabu lub adalimumabu u dorosłych chorych z ciężką, czynną postacią choroby Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków.¹

Program terapeutyczny obejmuje także leczenie infliksymabem chorych w wieku od 7 lat do momentu ukończenia 18. roku życia z ciężką aktywną postacią choroby Crohna.¹

Pozostałymi lekami z grupy farmakoterapeutycznej inhibitorów TNF α są: etanercept, afelimomab, certolizumab i golimumab. Żaden spośród wymienionych leków nie posiada zarejestrowanego wskazania w leczeniu choroby Crohna.

Certolizumab został wskazany w wytycznych polskich i ECCO jako kolejne możliwe przeciwciało monoklonalne stosowane w chorobie Crohna, jednak w 2008 roku uzyskał on negatywną opinię CHMP skutkującą odmową przyznania pozwolenia na dopuszczenie preparatu do obrotu.⁵

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, zarejestrowanymi wskazaniami leków z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α) oraz stosowanym w Polsce programem terapeutycznym, za komparator dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto adalimumab (w przypadku dorosłych chorych) lub placebo (w przypadku chorych w wieku od 6 do 17 lat).

4.1 Adalimumab

4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące adalimumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.²²

Tabela 5. Zestawienie danych dotyczących interwencji.²²

Nazwa międzynarodowa	adalimumab
Nazwa handlowa	Humira®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α) (L04A B04)
Postać	przezroczysty roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Dawka	40 mg adalimumabu
Data dopuszczenia do obrotu	pierwsze pozwolenie: 8 września 2003 r. najnowsze przedłużenie pozwolenia: 8 września 2008 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/03/256/002-005
Podmiot odpowiedzialny	Abbott Laboratories Ltd. Abbott House, Vanwall Business Park Vanwall Road Maidenhead Berkshire SL6 4XE Wielka Brytania

4.1.2 Mechanizm działania

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

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).²²

4.1.3 Zarejestrowane wskazania

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

Pozostałe zarejestrowane wskazania: reumatoidalne zapalenie stawów, wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczyca.²²

4.1.4 Dawkowanie i sposób podania

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

Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie adalimumabu, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie adalimumabu. Doświadczenie związane ze wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

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

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

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia, może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.²²

4.1.5 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania adalimumabu:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica i zakażenia oportunistyczne;

- umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).²²

4.1.6 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg m.c., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż zalecana dawka.²²

4.1.7 Działania niepożądane

Adalimumab badano u 6 728 pacjentów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, chorobą Leśniowskiego-Crohna i łuszczycą. Dane w poniższej tabeli pochodzą z kluczowych kontrolowanych badań klinicznych, w których brało udział 4 419 pacjentów otrzymujących adalimumab oraz 2 552 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w kluczowych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 4,5% dla pacjentów przyjmujących adalimumab i 4,5% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Na ogół typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Zdarzenia niepożądane, zarówno objawy kliniczne, jak i wyniki badań laboratoryjnych, wskazujące przynajmniej na możliwy związek przyczynowy ze stosowaniem adalimumabu w badaniach klinicznych uszeregowano wg klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ i bardzo rzadko $< 1/10\ 000$) w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione w kolejności zgodnej ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach.

U około 15% pacjentów można oczekiwać wystąpienia odczynów w miejscu wstrzyknięcia, ponieważ jest to jedno z najczęściej spotykanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem adalimumabu w kontrolowanych badaniach klinicznych.²²

Tabela 6. Działania niepożądane adalimumabu w badaniach klinicznych według Charakterystyki Produktu Leczniczego.²²

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	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)
	często	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca 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
	niezbyt często	zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie Mycobacterium avium complex), zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oka, zakażenia bakteryjne, zakażenia stawów
nowotwory łagodne, złośliwe oraz nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	często	nowotwór łagodny, rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskokomórkowy)
	niezbyt często	chłoniak,* nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak*
zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
	często	zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytoza
	niezbyt często	samoistna plamica małopłytkowa
	rzadko	pancytopenia
zaburzenia układu immunologicznego	często	nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	zwiększenie stężenia lipidów
	często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, zwiększenie stężenia potasu we krwi
	niezbyt często	odwodnienie

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zaburzenia psychiczne	często	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność
zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	bóle głowy
	często	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, rwa kulszowa
	niezbyt często	drżenia mięśniowe
	rzadko	stwardnienie rozsiane
zaburzenia oka	często	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek
	niezbyt często	zapalenie powiek, obrzęk oka, podwójne widzenie
zaburzenia ucha i błędnika	często	zawroty głowy
	niezbyt często	głuchota, szumy uszne
zaburzenia serca	często	tachykardia
	niezbyt często	zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca
	rzadko	zatrzymanie akcji serca
zaburzenia naczyniowe	często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwihak
	rzadko	zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył, tętniak aorty
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	kaszel, astma, duszność
	niezbyt często	przewlekła obturacyjna choroba płuc, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc
zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	bóle brzucha, nudności i wymioty
	często	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
	niezbyt często	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	niezbyt często	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, zwiększenie stężenia bilirubiny, stłuszczenie wątroby
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)
	często	świąd, pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się
	niezbyt często	poty nocne, blizna
zaburzenia mięśniowo-	często	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	rabdomioliza
	rzadko	toczeń rumieniowaty układowy
zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	krwiomocz, zaburzenia czynności nerek
	niezbyt często	oddawanie moczu w nocy
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	zaburzenia erekcji
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki
	niezbyt często	zapalenie
badania diagnostyczne	często	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często	zaburzenia gojenia

*w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby.

5 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto następujące punkty końcowe:

- remisja choroby,
- odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o ≥ 100 pkt.,
- odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o ≥ 70 pkt.,
- jakość życia u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit (kwestionariusz IBDQ).

Indeks aktywności choroby Crohna (CDAI) jest narzędziem badawczym wykorzystywanym do określenia stopnia aktywności choroby u chorych z chorobą Crohna. Został on opracowany w 1976 r.²³ Indeks CDAI składa się z 8 elementów, którym przypisane są odpowiednie współczynniki wagowe. Wartości $CDAI \leq 150$ pkt. związane są z przebytą lub nieaktywną chorobą (remisja choroby), wartości > 150 pkt. świadczą o chorobie czynnej, natomiast wartości > 450 pkt. – o bardzo ciężkim przebiegu choroby.²⁴

Kwestionariusz IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) jest wiarygodnym narzędziem do pomiaru jakości życia u chorych z chorobami zapalnymi jelit, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna. Kwestionariusz został opracowany w 1989 r.²⁵ i składa się z 32 pytań oceniających objawy związane z czynnością jelit (luźne stolce, bóle brzucha), funkcjonalność ogólnoustrojową (zmęczenie, struktura snu), funkcje społeczne (zdolność do pracy i zdolność udziału w wydarzeniach społecznych) oraz stan emocjonalny (złość, depresja, drażliwość). W każdym z pytań można uzyskać od 1 do 7 pkt., a zatem zakres łącznego wyniku kwestionariusza IBDQ wynosi od 32 pkt. (bardzo słaba jakość życia) do 224 pkt. (idealna jakość życia).²⁶

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące końcowe parametry:

- zdarzenia niepożądane,
- zgony.

6 Rekomendacja AHTAPol

Nie odnaleziono rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczących stosowania infliksymabu (Remicade®) ani adalimumabu (Humira®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

7 Dotychczasowe finansowanie

Pomimo braku dedykowanej rekomendacji AHTAPol dotyczącej stosowania infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, lek ten jest refundowany w Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (Załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku).

Wnioskowane jest utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania infliksymabu w ramach programu terapeutycznego w leczeniu ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 7 lat do momentu ukończenia 18. roku życia oraz u osób dorosłych.

8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena korzyści klinicznych, profilu bezpieczeństwa oraz następstw ekonomicznych stosowania infliksymabu (Remicade®, MSD) w leczeniu chorych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków w porównaniu z adalimumabem (Humira®; w przypadku dorosłych chorych) lub placebo (w przypadku chorych w wieku od 6 do 17 lat).

Ze względu na dostępność infliksymabu w ramach istniejącego programu terapeutycznego, rozpoznaną skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach klinicznych oraz dużą liczbę aktualnych opracowań wtórnych (w tym opracowanie NICE z 2011 roku), analizę kliniczną w ramach oceny technologii medycznych stosowania infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna oparto na opracowaniach wtórnych.

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, opublikowanymi na stronach AOTM w kwietniu 2009, opracowania wtórne można wykorzystać jako źródło informacji o praktyce analitycznej w danym problemie decyzyjnym. W przypadku, gdy nie dostarczą one dostatecznie aktualnej i wyczerpującej informacji, należy poszukiwać odpowiednich badań pierwotnych.²⁷

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 7. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna lub z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami, • chorzy w wieku od 6 do 17 lat z ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.
Interwencja (I)	infliksymab (Remicade®, MSD)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab – w przypadku dorosłych chorych, • placebo – w przypadku chorych w wieku od 6 do 17 lat.
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby, • odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o ≥ 100 pkt., • odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o ≥ 70 pkt., • jakość życia u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit (kwestionariusz IBDQ), <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • zgony.
Rodzaj badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • aktualizacja dostępnego raportu HTA opracowanego przez NICE w 2011, • przegląd opracowań wtórnych.

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia do programu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.1	13
Tabela 2. Kryteria wykluczenia dzieci i dorosłych z programu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.1.....	14
Tabela 3. Zestawienie danych dotyczących interwencji. ²⁰	20
Tabela 4. Częstości występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia infliksymabem według Charakterystyki Produktu Leczniczego. ²⁰	24
Tabela 5. Zestawienie danych dotyczących interwencji. ²²	29
Tabela 6. Działania niepożądane adalimumabu w badaniach klinicznych według Charakterystyki Produktu Leczniczego. ²²	32
Tabela 7. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	39

Piśmiennictwo

¹ Terapeutyczne programy zdrowotne 2011. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna. Załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.

² Rejestr choroby Leśniowskiego-Crohna.

<http://www.chorobacrohna.pl/index/rejestr/wyniki> [dostęp 28.11.2011 r.]

³ Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przeгляд Gastroenterologiczny* 2007; 2 (5): 215-229.

⁴ Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62.

⁵ Questions and answers on the recommendation for the refusal of the marketing authorization for Cimzia.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000740/WC500070614.pdf [dostęp 24.11.2011 r.]

⁶ NICE Guidance TA187. Use of tumour necrosis factor alpha (TNF α) inhibitors (adalimumab, and infliximab [review]) for Crohn's disease (review of TA40). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12985/48558/48558.pdf> [dostęp 23.11.2011 r.]

⁷ HAS. Avis de la Commission. Remicade®. [http://www.has-](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031623.pdf)

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031623.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031623.pdf) [dostęp 25.11.2011 r.]

⁸ HAS. Transparency Committee Opinion. Remicade®. [http://www.has-](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/remicade_ct_6220.pdf)

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/remicade_ct_6220.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/remicade_ct_6220.pdf) [dostęp 25.11.2011 r.]

⁹ HAS. Transparency Committee Opinion. 24 October 2007. Humira®. [http://www.has-](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/humira_ct_4863.pdf)
[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/humira_ct_4863.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/humira_ct_4863.pdf) [dostęp 25.11.2011 r.]

¹⁰ HAS. Transparency Committee Opinion. 5 May 2010. Humira®. [http://www.has-](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_ct_7304.pdf)
[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_ct_7304.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_ct_7304.pdf) [dostęp 25.11.2011 r.]

¹¹ PBAC. Public Summary Document. Infliximab.

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/358325FDB0D8150FCA2572FA000B98EA/\\$File/Infliximab.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/358325FDB0D8150FCA2572FA000B98EA/$File/Infliximab.pdf) [dostęp 23.11.2011 r.]

-
- ¹² PBAC. Public Summary Document. Infliximab.
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B2D09D0F97D236E7CA2573770005FE10/\\$File/Infliximab%20Remicade%20PSD%206.3%20SP%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B2D09D0F97D236E7CA2573770005FE10/$File/Infliximab%20Remicade%20PSD%206.3%20SP%20FINAL.pdf) [dostęp 23.11.2011 r.]
- ¹³ SMC Advice. Infliximab (Remicade®) No. (364/07).
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab_Remicade_Fistulating_active_CD_FINAL_April_2007_for_website.pdf [dostęp 23.11.2011 r.]
- ¹⁴ SMC Advice. Infliximab (Remicade®) No. (363/07).
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab_Remicade_Severe_active_CD_FINAL_April_2007_for_website.pdf [dostęp 23.11.2011 r.]
- ¹⁵ SMC Advice. Infliximab (Remicade®) No. (448/08).
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab_Remicade_FINAL_Feb_2008.doc_for_website.pdf [dostęp 23.11.2011 r.]
- ¹⁶ SMC Advice. Infliximab (Remicade®) (No: 739/11).
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remicade_Non-Submission_FINAL_September_2011_for_website.pdf [dostęp 23.11.2011 r.]
- ¹⁷ SMC Advice. Adalimumab (Humira®) No. (417/07).
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/41707_adalimumab_Humira_Nov07.pdf [dostęp 24.11.2011 r.]
- ¹⁸ Sadowski DC, Bernstein CN, Bitton A, Croitoru K, Fedorak RN, Griffiths A; and the CAG Crohn's Consensus Group. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2009 Mar;23(3):185-202.
- ¹⁹ IQWiG. <https://www.iqwig.de/> [dostęp 24.11.2011 r.]
- ²⁰ Remicade®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf [dostęp 17.11.2011 r.]
- ²¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. [dostęp 28.10.2011].
- ²² Humira®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf [dostęp 22.11.2011 r.]
- ²³ Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976 Mar;70(3):439-44.

²⁴ Freeman HJ. Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World J Gastroenterol.* 2008 Jul 14;14(26):4127-30.

²⁵ Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, Tompkins C. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1989 Mar;96(3):804-10.

²⁶ Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, Bala M, Johanns J, Olson A, Hanauer SB. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2007 Apr;102(4):794-802.

²⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf [dostęp 28.11.2011 r.].