



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

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

Nr: AOTM-OT-4351-18/2012

Data ukończenia: październik 2012

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

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

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

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK (15.10.2012)	TAK	TAK
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	TAK (17.10.2012)	bd	TAK
[REDACTED]	TAK (24.09.2012)	TAK	TAK
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	TAK (14.09.2012)	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK (02.10.2012)	NIE	TAK

**Wykaz skrótów**

**95% CI** – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval)

**ADA** – adalimumab

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**bd** – brak danych

**CD** – choroba Crohna (ang. Crohn's disease)

**CDAI** – wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index)

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**CRD** – Centre for Reviews and Dissemination

**GKS** – glikokortykosteroidy

**HBI** – Harvey-Bradshaw Index

**IBDQ** – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

**IFX** – infliksymab

**iv** – dożylnie (łac. intravenosa)

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**mc** – masa ciała

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**MD** – średnia różnica (ang. mean difference)

**ND** – nie dotyczy

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**NR** – nie raportowano

**OB.** – odczyn biernackiego

**P** – poziom istotności statystycznej

**PCDAI** – pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index)

**PDAI** – wskaźnik aktywności okołodbytniczej choroby Crohna (ang. Perianal Crohn's Disease Activity Index)

**PLA** – placebo

**RCT** – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)

**RD** – różnica ryzyka (ang. risk difference)

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RR** – ryzyko względne (ang. relative risk)

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

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

### Wykaz oznaczeń

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

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii oraz technologii alternatywnych. ....	9
2.3. Problem zdrowotny.....	10
2.4. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.4.2. Status rejestracyjny .....	14
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>17</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	23
3.1.3. Opis wybranych komparatorów .....	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	32
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	32
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	32
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	40
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	45
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	49
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>53</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	53
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	54
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	57
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	57
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	59
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>59</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	62
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	62
5.3.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>68</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>68</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>68</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>69</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	69
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	72
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	73
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>74</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>77</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>78</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>83</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>85</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

13.08.2012; MZ-PLA-460-15149-39/BRB/12

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Remicade (infliksymb) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowywania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114

Wnioskowane wskazanie: Choroba Leśniowskiego-Crohna

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

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

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

██████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

*MSD Polska Sp. z o.o.*

*ul. Chłodna 51*

*00-867 Warszawa, Polska*

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

*Janssen Biologics B.V.*

*Einsteinweg 101*

*2333 CB Leiden, Holandia*

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

*Abbott Laboratories LTD,*

*Wielka Brytania (Humira)*

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 13.08.2012 r., znak MZ-PLA-460-15149-39/BRB/12, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Remicade (inflksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

- Inflksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza problemu decyzyjnego. ██████████ Warszawa grudzień 2011.
- Inflksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. ██████████ ██████████. Warszawa luty 2012.
- Inflksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza minimalizacji kosztów. ██████████ Warszawa kwiecień 2012.
- Inflksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. ██████████ Warszawa kwiecień 2012.
- Inflksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza racjonalizacyjna. ██████████ Warszawa marzec 2012.

Do wniosku dołączono również m.in.:

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

W stosunku do aktualnie finansowanego programu lekowego ww. projekt programu rozszerza populację docelową o następujące grupy pacjentów: dorośli z umiarkowaną, czynną postacią ChLC; dzieci od 6 r.ż., z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołoodbytowymi.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 11.09.2012 r., znak AOTM-OT-4351-18(9)/GN\_LB/2012, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Pismem z dnia 03.10.2012 r., znak: MZ-PLR-460-14137-242/MP/12, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedstawicielowi Podmiotu Odpowiedzialnego, celem uzupełnienia, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM pismem z dnia 11.09.2012 r., znak AOTM-OT-4351-18(9)/GN\_LB/2012.

Pismem otrzymanym dnia 03.10.2012 r., znak MZ-PLR-460-14491-109/MP/12, Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji, uzupełnione analizy HTA. W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne:

- Inflksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Uzupełnienie. ██████████ ██████████. Warszawa, wrzesień 2012.
- Inflksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza racjonalizacyjna. ██████████ ██████████. Warszawa, wrzesień 2012.

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

W omawianym wskazaniu zarówno Remicade (inflksymab) 100 mg jak i Humira (adalimumab) nie były wcześniej oceniane przez AOTM.

## 2.3. Problem zdrowotny

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

**Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)** to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe. [44,47]

### Etiologia i patogeneza

Podatność na zachorowanie zależy m.in. od mutacji genu białka NOD2 (*nucleotide oligomerization domain*), zwanego też CARD15 (*caspase recruitment domain family*) zlokalizowanego na chromosomie 16, regulującego aktywację makrofagów w odpowiedzi lipopolisacharydy bakteryjne. Obecność dwóch alleli zmutowanego genu zwiększa ryzyko zachorowania na ChLC 20-40 krotnie. W rozwoju procesu zapalnego ważną rolę odgrywają TNF- $\alpha$  i inne cytokiny prozapalne. Palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania oraz pogarsza przebieg ChLC. Najbardziej charakterystyczną cechą choroby są odcinkowe zmiany zapalne w jelicie cienkim lub grubym, przedzielone fragmentami zdrowymi. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, ale stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadząc do jej zniszczenia i włóknienia, czego następstwem jest powstawanie przetok i zwężeń. [44,47]

### Postacie kliniczne choroby

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

Zajęcie przewodu pokarmowego obejmuje:

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

Zajęcie struktur poza przewodem pokarmowym

- Objawy pozajelitowe występują u 6-47% chorych i częściej współistnieją z lokalizacją zmian zapalnych w jelicie grubym. Najczęściej obserwuje się: zapalenie stawów (20-30%), zmiany skórne (2-15%), zmiany oczne (3-5%). [44,47]

### Objawy

Do ogólnych, nieswoistych objawów należą: osłabienie, gorączka, spowodowana stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała – może być spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania.

Objawy ChLC zależą od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym:

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

W tabeli poniżej przedstawiono różnice kliniczne między wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) a chorobą jelita grubego Leśniowskiego-Crohna (ChLC). [44,47]

Tabela 1. Różnice kliniczne między WZJG i ChLC

Objawy	WZJG	ChLC
krwawienie	bardzo częste	rzadkie
ból brzucha	niezbyt nasilone	silne, częste
wyczuwalny guz brzucha	bardzo rzadki	dość częsty
przetoki	bardzo rzadkie	znacznie częstsze
zajęcie odbytnicy	95%	50%
zmiany okołodbytowe	5-18%	50-80%
polipy zapalne	13-15%	rzadsze
<i>megacolon toxicum</i>	3-4%	rzadsze
wolna perforacja	2-3%	rzadsze
zwężenie jelita	rzadkie	częste
pANCA	60%	10%
ASCA	10%	60%

### Ocena aktywności choroby

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności ChLC CDAI (Crohn's Disease Activity Index) oraz PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index). [2,20,44,47]

Tabela 2. Obliczanie wskaźnika aktywności ChLC (CDAI)

Objawy	Punkty
Liczba luźnych stolców w tygodniu	Suma x 2
Bóle brzucha (w skali 0-3, codziennie przez tydzień)	Suma x 5
Samopoczucie (w skali 0-4 w tygodniu; skala: dobre – 0, średnie – 1-3, okropne – 4)	Suma z wszystkich dni tygodnia x 7
Objawy pozajelitowe i powikłania (0 – brak, 1 – za każdy)	Suma x 20
Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	x 30
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	x 10
Hematokryt (Ht) – kobiety (42), mężczyźni (47)	x 6
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	x 1
Ocena aktywności choroby (suma punktów): <150 – remisja 150-220 – mała aktywność 220-450 – średnia aktywność >450 – duża aktywność	

Tabela 3. Obliczanie wskaźnika aktywności ChLC (PCDAI)\*

Objawy	Punkty	
Bóle brzucha	brak	0
	słabe	5
	silne	10
Stolce (dziennie)	<2, bez krwi	0
	2-5 luźnych i ślad krwi	5
	>5 lub znaczne krwawienia	10
Samopoczucie	dobrze	0
	gorsze	5
	złe	10
Stężenie hemoglobiny (g/dl)	>12	0
	10-12	2,5
	<10	5
OB (mm/h) / ESR (mm/h)	>20	0

Objawy		Punkty
	20-50	2,5
	>50	5
Stężenia albumin (g/dl)	>35	0
	31-35	5
	<35	10
Wskaźnik Cole'a (%)	>85	0
	80-85	10
	<80	20
Badanie palpacyjne brzucha	brak tkiwości i oporu	0
	nieznaczna tkiwość lub wyczuwalny guz	5
	wyraźna tkiwość i guz	10
Zmiany okołodbytnicze	brak	0
	niewiele	5
	przetoki	10
Objawy pozajelitowe (gorączka >38°C, zapalenie jamy ustnej, stawów itp.)	brak	0
	1	5
	2 lub więcej	10
Ocena aktywności choroby (suma punktów): 0-10 – brak aktywności 11-25 – łagodna postać choroby 26-50 – umiarkowana postać choroby >51 – ciężka postać choroby		

\*PCDAI według Hymasa w modyfikacji Ryżki i Woynarowskiego

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

- Aktywność mała – chory może chodzić, jeść i pić; utrata <10% masy ciała; bez niedrożności przewodu pokarmowego, gorączki, odwodnienia, badalnego oporu, tkiwości brzucha; stężenia białek ostrej fazy (CRP) zazwyczaj zwiększone.
- Aktywność umiarkowana – okresowe wymioty lub utrata masy ciała >10%; leczenie łagodnej postaci choroby jest nieskuteczne; w badaniu jamy brzusznej stwierdza się tkliwy opór; bez jawnej niedrożności; stężenie CRP zwiększone.
- Aktywność duża – wyniszczenie (BMI <18 kg/m<sup>2</sup>), niedrożność lub ropień; objawy utrzymują się pomimo intensywnego leczenia; stężenie CRP znacznie zwiększone. [20]

### Epidemiologia

Częstość występowania ChLC jest zróżnicowana geograficznie. Najwyższą zapadalność i chorobowość obserwuje się w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, natomiast chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych między 15 a 40 r.ż., ale zachorowalność może dotyczyć każdego wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Zapadalności i chorobowości wśród mężczyzn i kobiet jest podobna (z niewielką przewagą płci żeńskiej). [44,47]

Nas podstawie danych Krajowego Rejestru Choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce w 2012 roku w 90 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru zarejestrowano łącznie 5526 pacjentów z ChLC. <http://www.chorobacrohna.pl/>

### Według opinii ekspertów klinicznych:

- „Liczba osób chorych z chLC nie jest w Polsce precyzyjnie znana. W rejestrze choroby Crohna jest wpisanych 5494 osoby, ale z pewnością nie są to wszyscy chorzy. Wg piśmiennictwa światowego leczenie biologicznego wymaga ok. 10% chorych, czyli w Polsce między 1200-1700 osób rocznie. Należy zaznaczyć, że leczenie podtrzymujące powinno być stosowane tylko u osób z odpowiedzią kliniczną ocenianą na około 80%. Ocena ta dotyczy wszystkich leków biologicznych dopuszczonych w tym wskazaniu czyli obecnie infliksymabu i adalimumabu.”
- „W każdym roku w Polsce można przewidywać ok. 100-150 dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna ze wskazaniem do włączenia leczenia infliksymabem. Dane na temat zachorowań na chorobę Leśniowskiego-Crohna są zbierane w polskim rejestrze tej choroby, jednak należy uznać że w odniesieniu do dzieci mogą być zaniżone ze względu na dobrowolność raportowania zachorowań. W

kolejnych latach liczba dzieci ze wskazaniem do leczenia może się zmniejszyć nieznacznie w wyniku poprawy skuteczności leczenia poprzez zastosowanie inflksymabu. Z drugiej strony dane epidemiologiczne wskazują na wzrastającą częstość zachorowań z każdym rokiem.”

- „Badania epidemiologiczne, które pozwoliłyby na precyzyjną odpowiedź na to pytanie, nie były w Polsce prowadzone. W latach 2003-2007 liczba szpitalnych rozpoznań choroby Leśniowskiego-Crohna wyniosła 13.573, co daje średnio 2700 rozpoznań rocznie. Można przyjąć, że około jednej trzeciej chorych hospitalizowanych (jest ich mniej niż rozpoznań) może wymagać leczenia inflksymabem. Wychodząc ze wskaźnika zapadalności na chorobę Leśniowskiego-Crohna (w Europie wskaźnik ten wynosi 5/100.000) i przy założeniu, że ok. 15% nowych chorych ma wskazania do leczenia inflksymabem, dochodzi się do cyfry 285 nowych chorych rocznie wymagających leczenia.”
- „500-600 osób, dotychczas było mniej niż szacowaliśmy ze względu na nieprecyzyjne kryteria włączenia”. Źródło oparet na prowadzonym rejestrze LC oraz własnych szacunkach.”
- „Liczba szpitalnych rozpoznań choroby Crohna wynosi w Polsce około 2700 rocznie. Precyzyjnych badań epidemiologicznych w Polsce nie było. Liczbę nowych chorych rocznie (przez analogię do zapadalności w Europie 5/100000) w przybliżeniu można szacować na około 2000. Od 10 do 20% tych chorych może wymagać leczenia biologicznego.”

## Leczenie

Ponieważ etiologia choroby jest nieznana, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest u większości chorych leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku powikłań lub nieskuteczności farmakoterapii. [47]

Zalecenia ogólne obejmują: [2,44,47]

- Zaprzeszczenie palenia tytoniu – ma istotne znaczenie w zapobieganiu nawrotom u chorych palących.
- Unikanie innych czynników powodujących zaostrzenia – profilaktyka chorób infekcyjnych (zarówno dróg oddechowych, jak i przewodu pokarmowego), unikanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, nadmiernego stresu.
- Uzupełnianie niedoborów – w zależności od potrzeby; w postaci ciężkiej konieczne może być leczenie odwodnienia, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, hipoalbuminemii i niedokrwistości, a w postaci z zajęciem jelita krętego lub po jego wycięciu – niedoboru witaminy B<sub>12</sub>.

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

Leczenie farmakologiczne ChLC obejmuje:

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



- Infilksymab – chimeryczna (ludzko-mysie) przeciwciało monoklonalne należące do klasy IgG<sub>1</sub>. Wskazania do zastosowania to: indukcja i podtrzymanie remisji choroby ChLC o przebiegu średnio ciężkim do ciężkiego, jeśli glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne okazały się nieskuteczne, niewskazane lub wywołują objawy nietolerancji; leczenie ChLC z przetokami (w celu zamknięcia przetok) w przypadku nieskuteczności terapii konwencjonalnej (antybiotyki, leki immunosupresyjne, drenaż chirurgiczny). Lek podaje się we wlewie dożylnym trwającym min. 2h, w dawce 5mg/kg m.c., w schemacie 0-2-6 tygodni. W wyniku leczenia zwykle następuje szybkie ustąpienie objawów klinicznych i wygojenie błony śluzowej.
- Adalimumab – jest pierwszym całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF- $\alpha$ . Dodatkowym działaniem jest indukcja apoptozy monocytów i hamowanie aktywacji czynników adhezyjnych. Wskazania obejmują: ChLC o średniej i dużej aktywności u pacjentów, u których glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne są nieskuteczne lub niewskazane oraz u chorych, u których źle tolerowany lub nieskuteczny okazał się infliksymab; leczenie ChLC z przetokami w przypadku nieskuteczności terapii konwencjonalnej. Lek stosuje się w wstrzyknięciach podskórnych w dawce 160 i 80 mg (w Polsce zarejestrowana dawka to 80 i 40 mg) w odstępie dwutygodniowym.
- Leki przeciwdrobnoustrojowe
  - Metronidazol i cyprofloksacyna – leczenie septycznych powikłań choroby, takich jak ropień, toksyczne rozdęcie okrężnicy czy sepsa, natomiast ich wpływ na podstawowy proces zapalny nie został udowodniony. Wskazanie: niepowikłane przetoki okołoodbytowe.
- Leczenie objawowe
  - Leczenie przeciwbólowe – w zwalczaniu ciągłego bólu stosuje się metamizol lub opoidy. W zwalczanie bólu typu kolkowego stosowane są leki przeciwcholinergiczne.
  - Leczenie przeciwbiegunkowe – zmniejszenie nasilenia lub zahamowanie biegunki można uzyskać za pomocą leków przeciwcholinergicznych – difenoksylation lub loperamidu. U chorych z biegunką po resekcji jelita krętego, spowodowaną upośledzeniem wchłanianiem kwasów żółciowych, poprawę przynosi cholestyramina.

## 2.4. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Remicade 100 mg
Kod EAN	5909990900114
Kod ATC	L04AB02
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Infl ksymbab
Droga podania	Infuzja dożylna po rozpuszczeniu proszku i rozcieńczeniu koncentratu
Mechanizm działania	Infl ksymbab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną $\alpha$ (TNF $\beta$ ).

### 2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	13.08.1999
Wnioskowane wskazanie	Choroba Crohna u dorosłych Choroba Crohna u dzieci
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek nie należy

## Program Lekowy – Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna

	<p>stosować dodatkowego leczenia inflksymabem.</p> <p>U pacjentów odpowiadających na leczenie, zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub</li> <li>• Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie (patrz poniżej „Ponowne podanie”).</li> </ul> <p><u>Postać czynna choroby Crohna z przetokami</u></p> <p>5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 3 dawek nie należy kontynuować leczenia inflksymabem.</p> <p>U pacjentów odpowiadających na leczenie, zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni lub</li> <li>• Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni (patrz poniżej „Ponowne podanie” i punkt 4.4).</li> </ul> <p><u>Ponowne podanie w chorobie Crohna</u></p> <p>Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, produkt leczniczy Remicade można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one gdy przerwa w stosowaniu produktu leczniczego Remicade była krótsza niż 1 rok (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania produktu leczniczego Remicade po przerwie dłuższej niż 16 tygodni.</p> <p><u>Choroba Crohna (6 do 17 lat)</u></p> <p>5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia inflksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</p> <p>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</p> <p>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży</p> <p>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</p> <p>Łuszczycowe zapalenie stawów</p> <p>Łuszczycyca</p>
Przeciwwskazania	<p>Pacjenci z nadwrażliwością na inflksymab w wywiadzie, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (Sacharoza, Polisorbit 80, Sodu diwodorofosforan, Disodu fosforan).</p> <p>Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.</p> <p>Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).</p>

## 2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	██████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	██████
Grupa limitowa	Brak informacji we wniosku
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak informacji we wniosku

## Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<b>Nazwa programu</b>	LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA
<b>Cel programu</b>	<p>1. Uzyskanie kontroli nad poziomem aktywności choroby;</p> <p>2. Zmniejszenie liczby powikłań jelitowych i pozajelitowych u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna;</p> <p>3. Poprawa, jakości życia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p>
<b>Kryteria włączenia do programu</b>	<p>3.a Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia</p> <p>Kryteria włączenia</p> <p>1) choroba Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanej lub dużej aktywności (wynik w skali PCDAI <math>\geq 31</math> pkt), przy</p> <p>a). braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi, lub</p> <p>b). występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub</p> <p>c). wystąpieniu steroidozależności lub steroidooporności lub</p> <p>2) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne, niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI.</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>Leczenie podtrzymujące infliksymabem</p> <p>Co najmniej 2 tyg. po podaniu trzeciej dawki infliksymabu należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów.</p> <p>3.c Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji pacjentów do programu:</p> <p>1) choroba Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanej lub dużej aktywności (wynik w skali CDAI powyżej 240) przy:</p> <p>a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi, lub</p> <p>b) występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub</p> <p>2) steroidozależność lub steroidooporność lub</p> <p>3) obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia choroby.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>1) nadwrażliwość na leki stosowane w programie,</p> <p>2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne,</p> <p>3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego,</p> <p>4) niestabilna choroba wieńcowa</p> <p>5) przewlekła niewydolność oddechowa</p> <p>6) przewlekła niewydolność nerek</p> <p>7) przewlekłą niewydolność wątroby</p> <p>8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół,</p> <p>9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każdą czynną postępującą chorobę wątroby,</p> <p>10) ciąża lub karmienie piersią</p> <p>11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu,</p> <p>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>



<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>2.a Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia.</p> <p>Inflksymab należy podać w dawce 5 mg/kg mc w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny, Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji.</p> <p>Leczenie podtrzymujące należy prowadzić w schemacie inflksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni.</p> <p>Dopuszczalne są uzasadnione odstępstwa od podanego schematu, nieprzekraczające jednak odstępów między kolejnymi dawkami.</p> <p>2.b Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.</p> <p>Schemat leczenia inflksymabem</p> <p>Inflksymab należy podać w dawce 5 mg/kg mc w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny, Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym należy podawać inflksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni.</p> <p>Dopuszczalne są uzasadnione odstępstwa od podanego schematu, nieprzekraczające jednak odstępów między kolejnymi dawkami.</p> <p>U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy produktu leczniczego Remicade (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina.</p> <p>Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach &gt; 6 mg/kg.</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>W przypadku stosowania inflksymabu 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>W przypadku stosowania inflksymabu w leczeniu indukcyjnym u dzieci, 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 PCDAI.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę PCDAI przynajmniej co 8 tygodni.</p>
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	<p>1) brak efektów leczenia, 2) wystąpienie działań niepożądanych leczenia 3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.</p> <p>Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt. 1-3.</p>

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie obowiązuje program „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”. [49]

Dołączony do wniosku refundacyjnego projekt programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)” w stosunku do ww. aktualnie finansowanego programu lekowego rozszerza populację docelową o następujące grupy pacjentów: dorośli z umiarkowaną, czynną postacią ChLC; dzieci od 6 r.ż., z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołoodbytowymi. Poza tym brak różnic pomiędzy programami w odniesieniu do: celu, kryteriów włączenia i wykluczenia, dawkowania i sposobu podawania, zasad monitorowania leczenia oraz kryteriów zakończenia udziału w programie.

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Alternatywną technologią lekową dla Inflksymabu, najczęściej rekomendowaną i stosowaną we wskazaniu: leczenie chorych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków, jest rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne – Humira® (adalimumab) – Tabela 8 i 9.

Zarówno inflksymab jak i adalimumab znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lek dostępny w ramach programu lekowego) i wydawane są bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”. Wskazanie refundacyjne dla obu leków obejmuje leczenie ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 7 lat do momentu ukończenia 18. roku życia oraz u osób dorosłych.

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Francja [29]	Prescrire 2012	Terapia za pomocą przeciwciał anti-TNF-alfa: infliksymab i adalimumab w leczeniu pacjentów (dzieci i dorośli) z chorobą Leśniowskiego-Crohna
USA [21]	ACG 2009	Farmakoterapia ChLC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• łagodna do umiarkowanej aktywności choroby – kortykosteroidy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol.</li> <li>• umiarkowana do ciężkiej aktywności choroby – przeciwciała monoklonalne anti-TNF-alfa: infliksymab, adalimumab oraz certolizumab pegol,</li> <li>• ciężka do bardzo ciężkiej aktywności choroby – stosowanie tradycyjnych steroidów doustnych lub anti-TNF (infliksymab lub adalimumab).</li> <li>• leczenie podtrzymujące – podtrzymanie za pomocą ifliksymabu, adalimumabu oraz certolizumabu pegol.</li> </ul>
Kanada [38]	CAG 2009	<u>Terapia indukcyjna</u> Terapia biologiczna infliksymabem, adalimumabem lub certolizumabem jest klinicznie skuteczna w indukcji remisji u pacjentów, którzy wykazują objawy ChLC pomimo konwencjonalnego leczenia (leki immunosupresyjne – purynowe antymetabolity / metotreksat i / lub kortykosteroidy). <u>Terapia podtrzymująca</u> U pacjentów, którzy odpowiedzieli na schemat leczenia indukcyjnego, leczenie podtrzymujące infliksymabem (5 mg / kg, co osiem tygodni), adalimumabem (40 mg podskórnym, co dwa tygodnie) lub certolizumabem (400 mg podskórnym, co cztery tygodnie) wykazuje utrzymywanie remisji choroby.
Europa [10]	ECCO 2009	Farmakoterapia ChLC: Infliksymab (Remicade <sup>®</sup> ) i adalimumab (Humira <sup>®</sup> ) to przeciwciała monoklonalne IgG1 anti-TNF z silnym przeciwzapalnym działaniem, prawdopodobnie związanym z procesem apoptozy komórek zapalnych. Certolizumab pegol (Cimzia <sup>®</sup> ) jest pegylovanym anti-TNF Fab-przeciwciałem ze sprawdzoną skutecznością kliniczną pomimo braku efektów proapoptotycznych.
Polska [2]	PTGE 2007	Z leków biologicznych praktyczne zastosowanie w terapii ChLC mają monoklonalne przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów $\alpha$ – infliksymab i adalimumab
Wielka Brytania [6]	BSG 2004	Terapia za pomocą przeciwciał anti-TNF-alfa: infliksymab w leczeniu pacjentów (dzieci i dorośli) z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

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

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia dzieci - Piotr Socha	Obecnie leczenie <b>infliximabem</b> jest stosowane i refundowane u dzieci z wysoką aktywnością choroby (>50 pkt. PCDAI) oraz u wybranych pacjentów z niższą punktacją, jednak wówczas nie jest rozliczane w oparciu o system refundacji leku. U pacjentów z niższą aktywnością choroby w leczeniu podtrzymującym stosowana jest <b>azatiopryna</b> oraz <b>leki steroidowe</b> . Przewlekłe ropnie i zmiany wokółodbytnicze dotyczą niewielkiego odsetka pacjentów (10-15 dzieci rocznie) i zazwyczaj wymagają wielokrotnych <b>interwencji chirurgicznych</b> .	Zastąpiona zostanie przewlekła lub wielokrotnie powtarzana <b>steroidoterapia oraz częściowo leczenie chirurgiczne</b> ropni, przetok oraz w odległej konsekwencji zwężeń jelita jako efektu przewlekłego procesu zapalnego. Utrzymane zostanie prawdopodobnie leczenie azatiopryną w kombinacji z infliximabem, chociaż alternatywą jest leczenie samym infliximabem.	Najtańszą technologią jest terapia <b>prednisonem i azatiopryną</b> .	<b>Infliximab</b> obecnie jest stosowany u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna- jednak bardzo ograniczono wskazania do refundacji tego leczenia poprzez punktację PCDAI (>50). W wyn ku tych ograniczeń większość pacjentów ze wskazaniami wynikającymi z wytycznych medycznych nie kwalif kuje się do tego leczenia, rozwija typowe powikłania choroby oraz steroidoterapi i wielu pacjentów wymaga leczenia chirurgicznego.
[REDAKTOWANE]	Obowiązujący obecnie w Polsce program leczenia chLC, który jest kontynuacją programu terapeutycznego i obejmuje dwa leki biologiczne (przyp. <b>Infliksymab i adalimumab</b> )	Leczenie biologiczne u osób steroidozależnych wpływa na możliwość odstawienia <b>kortykosteroidów</b> lub znaczne zmniejszenie ich dawek.	Krótkookresowo najtańsze jest stosowanie <b>sterydoterapii</b> , nieskuteczne u osób steroidoopornych. Jednakże w długim okresie takie postępowanie przynosi ogromne szkody społeczne.	Leczenie biologiczne preparatami anty-TNF- $\alpha$ , w tym infliksymabem, należy obecnie do standardów terapeutycznych w ciężkiej i umiarkowanej postaci chLC zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.	Wytyczne polskich towarzystw naukowych są zgodne ze stanowiskiem wypracowanym przez ECCO (kortykosteroidy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, infliksymab i adalimumab).
[REDAKTOWANE]	W chorobie Leśniowskiego-Crohna stosuje się kilka grup leków w zależności od lokalizacji i aktywności zapalenia jelit: pochodne 5-ASA - 40% glukokortykosteroidy - 50% tiopuryny - 30% (ponad 100% wyn ka z łączenia leków z różnych grup) W przypadku braku skuteczności tych leków wskazana jest	Infliksymab może zastąpić wszystkie wymienione grupy leków, a zwłaszcza glukokortykosteroidy. Udowodnione jest też działanie infliksymabu zapobiegające zabiegom resekcyjnym jelit.	Najtańsze, ale obciążone powikłaniami, jest leczenie glikokortykosteroidami. Długotrwałe leczenie glukokortykosteroidami nie zapobiega nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna.	Leczenie glukokortykosteroidami i tiopurynami jest skuteczne w około 60-70% przypadków. W pozostałych przypadkach wskazane jest leczenie operacyjne. Nawet i to leczenie nie zapobiega jednak nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna, które pojawiają się u około połowy chorych w ciągu 3 lat. Za najskuteczniejsze leczenie farmakologiczne uważane jest	Leczeniem rekomendowanym w chorobie Leśniowskiego-Crohna może być każda z wymienionych technologii w zależności od lokalizacji, aktywności i powikłań choroby.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	operacja usunięcia zmienionego odcinka jelit.			leczenie preparatami anti-TNF, do których należy infliksymbab.	
[REDAKTOWANE]	Od 2007 roku stosujemy leczenie biologiczne w tym samym wskazaniu i u tych samych chorych. Chodzi o uporządkowanie kryteriów włączenia zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.	Zastąpiony zostanie, mam nadzieję, wadliwy program który nam i pacjentom przysparza wiele kłopotów.	Brak możliwości, program jest od 2007 roku i kosztuje tyle samo.	Podobna skuteczność kliniczna inflixymabu i adalimumabu Wytyczne ECCO	Leczenie biologiczne – inflixymbab lub adalimumab
[REDAKTOWANE]	Inne grupy leków: sulfasalazyna i mesalazyna – znaczenie raczej marginalne, u około 20-30% chorych glikokortykosteroidy – w zaostrzeniach krótko, ok. 50% chorych i Ew. dla podtrzymania remisji do roku entocort (budenofa k), może około 25% Tiopuryny – w Polsce leczenie immunosupresyjne stosowane jest zbyt rzadko około 20-30% Ponadto operacyjne leczenie powikłań (zwężenia, przetoki, ropnie itp.) lub planowe zabiegi przy niepowodzeniu farmakoterapii.	Infliximab zastępuje wymienioną wyżej farmakoterapię i redukuje potrzebę operacji.	Tanie, ale obciążone powikłaniami i nie wydłużające remisji jest leczenie glikokortykosteroidami. Tanie i możliwe do stosowania długoterminowego jest leczenie immunosupresyjne (azathiopryna, mercaptopuryna), ale odsetek przypadków z pełnym wygojeniem błony śluzowej jest niski.	Najskuteczniejsze w leczeniu farmakologicznym są przeciwciała anti – TNF $\alpha$ , do których należy infliximab, choć inne technologie (punkt 5) są także stosowane w większości przypadków	W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłań, steroidoopornych i steroidozależnych, nie tolerujących leczenia immunosupresyjnego, obciążonych dużym ryzykiem operacyjnym rekomenduje się stosowanie leków biologicznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. – Leki dostępne w ramach programu lekowego) [49]

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

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Adalimumab	Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, zarejestrowanymi wskazaniami leków z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ ) 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).	- refundowany w ramach wykazu - udowodniona skuteczność leku

### 3.1.3. Opis wybranych komparatorów

#### Adalimumab [7]

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne; inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ )

Kod ATC: L04A B04

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).

Wskazania do stosowania:

- Reumatoidalne zapalenie stawów

Adalimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:

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

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

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

- Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

- Łuszczycowe zapalenie stawów

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



- Łuszczyca

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

- Choroba Leśniowskiego-Crohna

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.

- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

Dawkowanie:

- Choroba Leśniowskiego-Crohna (dorośli)

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 z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

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

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

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne. Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez Wnioskodawcę zidentyfikowano 11 opracowań wtórnych. Odnalezione opracowania dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych (w tym infliksymab i adalimumabu) w chorobach zapalnych jelit (w tym w chorobie Leśniowskiego-Crohna). Populację docelową stanowili pacjenci z czynną chorobą Crohna lub z chorobami zapalnymi jelit z uwzględnieniem choroby Crohna. W czterech publikacjach do analizy włączono dzieci i młodzież < 18 roku życia, w pozostałych opracowaniach – wyłącznie osoby dorosłe. W większości przypadków badania pierwotne włączone do przeglądów stanowiły badania z randomizacją z grupą kontrolną. Technologie medyczne oceniano pod kątem skuteczności (remisja choroby, odpowiedź na leczenie, nawrót choroby, jakość życia pacjentów) oraz bezpieczeństwa (działania niepożądane, hospitalizacje, zgony).

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

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



Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną Remicade (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski												
<p><b>Ford 2011</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> American College of Gastroenterology</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w chorobach zapalnych jelit</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do grudnia 2010</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli chorzy (stanowiący &gt;90% chorych włączonych do badania; &gt;16 lat) z chorobami zapalnymi jelit (w tym z czynną postacią choroby Crohna z przetokami lub bez)</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•IFX vs PL;</li> <li>•ADA vs PL;</li> <li>•certolizumab vs PL;</li> <li>•natalizumab vs PL.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•remisja choroby w badaniach dotyczących czynnej postaci choroby;</li> <li>•gojenie przetok w czynnej postaci choroby Crohna z przetokami;</li> <li>•nawrót choroby czynnej w badaniach dotyczących choroby w stanie spoczynku;</li> <li>•nawrót przetoki w chorobie Crohna z przetokami w stanie spoczynku.</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b> 27 badań RCT, w tym w czynnej postaci choroby Crohna: 4 dla infliksymabu: Targan 1997; Lemann 2006; SONIC (Colombel 2010); Present 1999; 4 dla adalimumabu: CLASSIC I (Hanauer 2006); GAIN (Sandborn 2007); Hibi 2008; CHARM (Colombel 2009).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wyniki dla infliksymabu</th> <th>Wyniki dla adalimumabu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nawrót choroby w badaniach dotyczących czynnej postaci choroby</td> <td>RR = 0,68 (95 %CI: 0,52; 0,90), I<sup>2</sup> = 78 % , p=0,01 NNT=4 (95%CI: 3; 7) [3RCT]</td> <td>RR = 0,85 (95%CI: 0,79; 0,91), I<sup>2</sup>=0% , p=0,99 NNT=7 (95%CI: 5; 12,5) [3 RCT]</td> </tr> <tr> <td>brak zagojenia przetok w czynnej postaci choroby Crohna z przetokami</td> <td>RR= 0,62 (95%CI: 0,48; 0,81), p=0,0004 [1 RCT]</td> <td>RR=0,94 (95%CI: 0,76; 1,17), I<sup>2</sup>=78%, p=0,006 [3 RCT]</td> </tr> <tr> <td>nawrót przetoki w chorobie Crohna z przetokami w stanie spoczynku</td> <td>RR=0,81 (95%CI: 0,68; 0,96) [1 RCT]</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Infliksymab i adalimumab są skuteczne w indukcji remisji czynnej choroby Crohna w porównaniu z placebo.</p>	Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu	nawrót choroby w badaniach dotyczących czynnej postaci choroby	RR = 0,68 (95 %CI: 0,52; 0,90), I <sup>2</sup> = 78 % , p=0,01 NNT=4 (95%CI: 3; 7) [3RCT]	RR = 0,85 (95%CI: 0,79; 0,91), I <sup>2</sup> =0% , p=0,99 NNT=7 (95%CI: 5; 12,5) [3 RCT]	brak zagojenia przetok w czynnej postaci choroby Crohna z przetokami	RR= 0,62 (95%CI: 0,48; 0,81), p=0,0004 [1 RCT]	RR=0,94 (95%CI: 0,76; 1,17), I <sup>2</sup> =78%, p=0,006 [3 RCT]	nawrót przetoki w chorobie Crohna z przetokami w stanie spoczynku	RR=0,81 (95%CI: 0,68; 0,96) [1 RCT]	-
Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu													
nawrót choroby w badaniach dotyczących czynnej postaci choroby	RR = 0,68 (95 %CI: 0,52; 0,90), I <sup>2</sup> = 78 % , p=0,01 NNT=4 (95%CI: 3; 7) [3RCT]	RR = 0,85 (95%CI: 0,79; 0,91), I <sup>2</sup> =0% , p=0,99 NNT=7 (95%CI: 5; 12,5) [3 RCT]													
brak zagojenia przetok w czynnej postaci choroby Crohna z przetokami	RR= 0,62 (95%CI: 0,48; 0,81), p=0,0004 [1 RCT]	RR=0,94 (95%CI: 0,76; 1,17), I <sup>2</sup> =78%, p=0,006 [3 RCT]													
nawrót przetoki w chorobie Crohna z przetokami w stanie spoczynku	RR=0,81 (95%CI: 0,68; 0,96) [1 RCT]	-													
<p><b>Lin 2011</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi w chorobie Crohna</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem do</b></p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy ≥18 r.ż. z chorobą Crohna z przetokami lub bez</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii;</li> <li>•IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs IFX w monoterapii.</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b> 5 badań RCT, w tym 4 porównujące INF+leki immunosupres. vs leki immunosupres.: dla IFX: Colombel 2010; Lemann 2006; ACCENT I (Lichtenstein 2009, Hanauer 2002); ACCENT II (Lichtenstein 2009, Sands 2004).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wyniki dla infliksymabu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>steroidowo-niezależna remisja choroby (ang. <i>steroid-free clinical remission</i>) między 10 a 12 tygodniem leczenia</td> <td>IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=3,1 (95%CI: 2,07; 4,3), I<sup>2</sup>=0%, p&lt;0,00001 [2 RCT]</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	steroidowo-niezależna remisja choroby (ang. <i>steroid-free clinical remission</i> ) między 10 a 12 tygodniem leczenia	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=3,1 (95%CI: 2,07; 4,3), I <sup>2</sup> =0%, p<0,00001 [2 RCT]								
Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu														
steroidowo-niezależna remisja choroby (ang. <i>steroid-free clinical remission</i> ) między 10 a 12 tygodniem leczenia	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=3,1 (95%CI: 2,07; 4,3), I <sup>2</sup> =0%, p<0,00001 [2 RCT]														

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski	
	grudzień 2010	<b>Punkty końcowe:</b> nie sprecyzowano	steroidowo-niezależna remisja choroby między 24 a 26 tygodniem leczenia	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=3,13 (95%CI: 2,12; 4,62), I <sup>2</sup> =0%, p<0,00001 [2 RCT]
			steroidowo-niezależna remisja choroby między 48 a 54 tygodniem leczenia	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=2,54 (95%CI: 1,78; 3,62), I <sup>2</sup> =0%, p<0,00001 [4 RCT]
			zdarzenia niepożądane	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=1,05 (95%CI: 0,63; 1,74), I <sup>2</sup> =0%, p=0,86 [2 RCT]
			ciężkie zdarzenia niepożądane	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=0,76 (95%CI: 0,47; 1,23), I <sup>2</sup> =0%, p=0,26 [2 RCT]
			infekcja	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=0,87 (95%CI: 0,57; 1,34), p=0,52 [1 RCT]
			ciężka infekcja	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=0,69 (95%CI: 0,25; 1,89), p=0,47 [1 RCT]
			reakcje związane z infuzją	IFX w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi vs leki immunosupresyjne w monoterapii OR=0,98 (95%CI: 0,40; 2,45), I <sup>2</sup> =0%, p=0,97 [2 RCT]
			<b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Infliksymab w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi był skuteczniejszy niż monoterapia lekami immunosupresyjnymi pod względem szansy remisji choroby Crohna.	
<b>Oussalah 2010</b> <u>Źródła finansowania:</u> Abbott Laboratories, UCB Pharma i Centocor	<b>Cel:</b> długoterminowa (>1 rok) ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii anty-TNF u chorych z chorobami zapalnymi jelit <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</b> do września 2009	<b>Populacja:</b> dorośli chorzy lub dzieci z chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Crohna z przetokami lub bez) <b>Interwencje:</b> •IFX; •ADA; •certolizumab. <b>Punkty końcowe:</b> nie sprecyzowano	<b>Włączone badania:</b> 53 badania prospektywne lub retrospektywne, w tym: dla IFX: 24 badania w CD; 7 badań w CD z przetokami lub bez; 7 badań w CD z przetokami, dla ADA: 1 badanie w CD; 1 badanie w CD z przetokami lub bez; 2 badania w CD z przetokami. <b>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> Infliksymab i adalimumab są skuteczne w utrzymywaniu remisji choroby podczas stosowania terapii długoterminowej. Oba leki stosowane długoterminowo skutecznie przeciwdziałają pojawianiu się przetok. Antagoniści TNF-α umożliwiają gojenie błony śluzowej w przez długi czas, co pozwala na zmniejszenie ryzyka operacji. Autorzy zaznaczyli, że nie ma podstaw do zaprzestania terapii antagonistami TNF-α w oparciu o dostępne dowody z włączonych badań. Ryzyko nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia jest niższe u pacjentów z głęboką remisją choroby. Autorzy zalecają utrzymywanie terapii ponad 1 rok, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby.	
<b>Wilson 2010</b>	<b>Cel:</b> przegląd	<b>Populacja:</b> dzieci <18 r.ż. z	<b>Włączone badania:</b>	

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski						
<p><u>Źródła finansowania:</u> Crohn's in Childhood Research Association (CICRA)</p>	<p>systematyczny dostępnych dowodów dotyczących leczenia dzieci z chorobami zapalnymi jelit (w tym stosowania IFX w chorobie Crohna)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</b> do grudzień 2006</p>	<p>chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Crohna)</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•immunomodulatory;</li> <li>•kwas 5-aminosalicylowy i sulfasalazyna; kortykosteroidy; leki biologiczne (w tym IFX); antybiotyki, terapia przeciwgruźlicza, probiotyki</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•indukcja remisji choroby;</li> <li>•utrzymanie remisji choroby;</li> <li>•bezpieczeństwo.</li> </ul>	<p>103 publikacje, w tym: dla IFX w CD: 5 badań kohortowych lub otwartych; 4 opisy przypadków.</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>We włączonych badaniach infliksymabu w dawce 5 lub 10 mg/kg obserwowano skuteczną remisję choroby u dzieci z chorobą Crohna z przetokami lub bez. Tylko w dwóch badaniach obserwacyjnych oceniono utrzymywanie remisji dla leczenia infliksymabem. Oba badania były przeprowadzone bez grupy kontrolnej. Autorzy określili leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg jako skuteczne leczenie dzieci z aktywną chorobą Crohna. Infliksymab w 3 dawkach po 5 mg/kg skutecznie indukował remisję u pacjentów z przetokami i/lub ciężką postacią choroby. Analiza bezpieczeństwa była ograniczona do wymienienia zdarzeń niepożądanych opisanych w publikacjach z włączonych badań. Podkreślono konieczność monitorowania działań niepożądanych infliksymabu i adalimumambu podczas terapii, z uwagi na występowanie w badaniach obserwacyjnych rzadkich, ale ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>						
<p><b>Doherty 2009</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Canadian Institutes of Health Research</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd systematyczny stosowania terapii medycznych w zapobieganiu nawrotom choroby Crohna</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</b> do luty 2009</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z chorobą Crohna, którzy przeszli leczenie operacyjne i u których rozpoczęto leczenie w celu zapobiegania nawrotom choroby</p> <p><b>Interwencje:</b> różne terapie medyczne, w tym: IFX, ADA, certolizumab.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•kliniczny nawrót choroby;</li> <li>•endoskopowy nawrót choroby;</li> <li>•przerwanie leczenia;</li> <li>•ciężkie ZN.</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <p>23 badania RCT, w tym: 1 badanie dla IFX: Regueiro 2009; nie odnaleziono badań dla ADA.</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Autorzy określili dostępne dane dla terapii infliksymabu za niewystarczające by wiarygodnie ocenić terapię infliksymabem u pacjentów z chorobą Crohna po resekcji jelita. Do przeglądu włączono tylko jedno badanie – Regueiro 2009 [N=24]. Wyniki badania potwierdzają skuteczność leczenia, tj. 9% ryzyko nawrotu w grupie leczonych infliksymabem vs 85% w grupie placebo oraz 80% ryzyko remisji w grupie leczonych infliksymabem vs 54% w grupie placebo. Liczebność badanej populacji jest zbyt mała by wiarygodnie ocenić bezpieczeństwo leczenia.</p>						
<p><b>Pimentel-Nunes 2009</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> niesponsorowane</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd systematyczny oceniający powstawanie zmian endosko-powych podczas stosowania różnych terapii medycznych w leczeniu choroby Croh-na</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli i dzieci z chorobą Crohna</p> <p><b>Interwencje:</b> różne terapie medyczne, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•IFX</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•odsetek zmian endoskopowych;</li> <li>•leczenie endoskopowe błony śluzowej.</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <p>24 artykuły, w tym: 7 badań dla IFX, w tym 3 RCT: D'Haens 1999; Baldassano 2003; Rutgeerts 1999; nie odnaleziono badań dla ADA.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <table border="1" data-bbox="1055 1257 2166 1426"> <thead> <tr> <th data-bbox="1055 1257 1659 1289">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1659 1257 2166 1289">Wyniki dla infliksymabu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1055 1289 1659 1345">redukcja CDEIS* (ang. Crohn's disease endoscopic index of severity) badania z oceną po 4-54 tygodniach</td> <td data-bbox="1659 1289 2166 1345">RR=0,7 (95%CI:0,62; 0,78) dla N=121</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1055 1345 1659 1426">ER definiowane jako znacząca poprawa lub prawidłowy wygląd błony śluzowej w badaniach z oceną po 4-54 tygodniach</td> <td data-bbox="1659 1345 2166 1426">RR=0,47 (95%CI:0,39; 0,55) dla N=136</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	redukcja CDEIS* (ang. Crohn's disease endoscopic index of severity) badania z oceną po 4-54 tygodniach	RR=0,7 (95%CI:0,62; 0,78) dla N=121	ER definiowane jako znacząca poprawa lub prawidłowy wygląd błony śluzowej w badaniach z oceną po 4-54 tygodniach	RR=0,47 (95%CI:0,39; 0,55) dla N=136
Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu								
redukcja CDEIS* (ang. Crohn's disease endoscopic index of severity) badania z oceną po 4-54 tygodniach	RR=0,7 (95%CI:0,62; 0,78) dla N=121								
ER definiowane jako znacząca poprawa lub prawidłowy wygląd błony śluzowej w badaniach z oceną po 4-54 tygodniach	RR=0,47 (95%CI:0,39; 0,55) dla N=136								

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																
	<b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</b> do styczeń 2008		brak owrzodzenia w badaniach z oceną po 4-54 tygodniach	RR=0,44 (95%CI: 0,35; 0,53) p<0,0001 dla N=107															
			<b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Leczenie infliksymabem poprawia wynik badania endoskopowego. Na podstawie wyników odnalezionych badań stwierdzono pozytywną zależność między ER (ang. endoscopic remission) a remisją choroby.																
<b>Behm 2008</b> <u>Źródła finansowania:</u> Canadian Institutes of Health Research	<b>Cel:</b> przegląd systematyczny oceniający efektywność antagonistów TNF- $\alpha$ w utrzymaniu remisji w leczeniu choroby Crohna <b>Synteza wyników:</b> ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</b> do lipiec 2007	<b>Populacja:</b> chorzy $\geq 18$ r.ż. z chorobą Crohna (z przetokami lub bez) <b>Interwencje:</b> antagoniści TNF- $\alpha$ , w tym: •IFX; •ADA. <b>Punkty końcowe:</b> •utrzymanie remisji klinicznej; •odpowiedź kliniczna; •utrzymanie remisji klinicznej i prze-rwanie leczenia kortykosteroidami; •jakość życia; •ZN.	<b>Włączone badania:</b> 9 badań RCT, w tym: 3 dla IFX: Rutgeerts 1999; Hanauer 2002; Sands 2004; 2 dla ADA: Colombel 2007; Sandborn 2007. <b>Kluczowe wyniki:</b>																
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wyniki dla infliksymabu</th> <th>Wyniki dla adalimumabu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>utrzymanie remisja choroby</td> <td>RR=2,50 (95%CI: 1,64; 3,80) [2 RCT]</td> <td>1. RCT: RR=3,28 (95%CI: 2,13; 5,06) 2. RCT: RR=1,82 (95%CI: 1,06; 3,13)</td> </tr> <tr> <td>kliniczna odpowiedź na leczenie</td> <td>RR=2,19 (95%CI: 1,27; 3,75) [2RCT]</td> <td>RR=2,69 (95%CI: 1,88; 3,86) [1 RCT]</td> </tr> <tr> <td>efekt oszczędzający stosowanie kortykosteroidów</td> <td>RR=3,13 (95%CI: 1,25; 7,81) [1 RCT]</td> <td>1. RCT: RR=4,25 (95%CI: 1,57; 11,47) 2. RCT: RR=1,38 (95%CI: 0,68; 2,76)</td> </tr> <tr> <td>gojenie przetok</td> <td>RR=1.87 (95%CI: 1,15; 3,04) [1 RCT]</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu	utrzymanie remisja choroby	RR=2,50 (95%CI: 1,64; 3,80) [2 RCT]	1. RCT: RR=3,28 (95%CI: 2,13; 5,06) 2. RCT: RR=1,82 (95%CI: 1,06; 3,13)	kliniczna odpowiedź na leczenie	RR=2,19 (95%CI: 1,27; 3,75) [2RCT]	RR=2,69 (95%CI: 1,88; 3,86) [1 RCT]	efekt oszczędzający stosowanie kortykosteroidów	RR=3,13 (95%CI: 1,25; 7,81) [1 RCT]	1. RCT: RR=4,25 (95%CI: 1,57; 11,47) 2. RCT: RR=1,38 (95%CI: 0,68; 2,76)	gojenie przetok	RR=1.87 (95%CI: 1,15; 3,04) [1 RCT]	-	
Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu																	
utrzymanie remisja choroby	RR=2,50 (95%CI: 1,64; 3,80) [2 RCT]	1. RCT: RR=3,28 (95%CI: 2,13; 5,06) 2. RCT: RR=1,82 (95%CI: 1,06; 3,13)																	
kliniczna odpowiedź na leczenie	RR=2,19 (95%CI: 1,27; 3,75) [2RCT]	RR=2,69 (95%CI: 1,88; 3,86) [1 RCT]																	
efekt oszczędzający stosowanie kortykosteroidów	RR=3,13 (95%CI: 1,25; 7,81) [1 RCT]	1. RCT: RR=4,25 (95%CI: 1,57; 11,47) 2. RCT: RR=1,38 (95%CI: 0,68; 2,76)																	
gojenie przetok	RR=1.87 (95%CI: 1,15; 3,04) [1 RCT]	-																	
			<b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Infliksymab i adalimumab są skuteczną terapią choroby Crohna. Infliksymab jest skuteczny w leczeniu choroby Crohna z przetokami, natomiast do określenia skuteczności adalimumabu w terapii pacjentów z przetokami konieczne są dowody z kolejnych badań klinicznych.																
<b>Peyrin-Biroulet 2008</b> <u>Źródła finansowania:</u> Centocor, Abbott Laboratories, UCB Pharma Amgen, Sero-no International	<b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa antagonistów TNF- $\alpha$ w leczeniu choroby Crohna <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</b> do grudzień 2006	<b>Populacja:</b> dorośli chorzy z chorobą Crohna (z przetokami lub bez) <b>Interwencje:</b> antagoniści TNF- $\alpha$ , w tym: •IFX; •ADA. <b>Punkty końcowe:</b> •indukcja remisji klinicznej.	<b>Włączone badania:</b> 21 badań RCT (w tym 14 włączonych do analizy bezpieczeństwa), w tym: 6 dla IFX: Targan 1997; Rutgeerts 1999; ACCENT I (Hanauer 2002); Present 1999; ACCENT II (Sands 2004); Lenman 2006 (bezpieczeństwo); 4 dla ADA: CLASSIC I (Hanauer 2006); GAIN (Sandborn 2007); CHARM (Colombel 2007); CLASSIC II (Sandborn 2007; bezpieczeństwo). <b>Kluczowe wyniki:</b>																
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wyniki dla infliksymabu</th> <th>Wyniki dla adalimumabu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>indukcja remisji w okresie do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia</td> <td>RD=0,29 (95%CI:0,16; 0,41) [1 RCT]</td> <td>RD=0,14 (95%CI: 0,8; 0,20); P&lt;0,001 [2 RCT]</td> </tr> <tr> <td>utrzymanie remisji w okresie od 20. do 30. tygodnia leczenia</td> <td>RD=0,23 (95%CI: 0,14; 0,32); p&lt;0,001 [2 RCT]</td> <td>RD=0,26 (95%CI: 0,19; 0,34) [1 RCT]</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu	indukcja remisji w okresie do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia	RD=0,29 (95%CI:0,16; 0,41) [1 RCT]	RD=0,14 (95%CI: 0,8; 0,20); P<0,001 [2 RCT]	utrzymanie remisji w okresie od 20. do 30. tygodnia leczenia	RD=0,23 (95%CI: 0,14; 0,32); p<0,001 [2 RCT]	RD=0,26 (95%CI: 0,19; 0,34) [1 RCT]							
Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu																	
indukcja remisji w okresie do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia	RD=0,29 (95%CI:0,16; 0,41) [1 RCT]	RD=0,14 (95%CI: 0,8; 0,20); P<0,001 [2 RCT]																	
utrzymanie remisji w okresie od 20. do 30. tygodnia leczenia	RD=0,23 (95%CI: 0,14; 0,32); p<0,001 [2 RCT]	RD=0,26 (95%CI: 0,19; 0,34) [1 RCT]																	

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski									
			utrzymanie remisji w okresie od 48. do 52. tygodnia leczenia	RD=0,19 (95%CI: 0,11; 0,27); p<0,001								
			steroidowo niezależne utrzymanie remisji w okresie od 48. do 52. tygodnia leczenia	RD=0,1 (95%CI: 0,04; 0,16) [1 RCT]								
			całkowite zamknięcie przetok w badaniach krótkoterminowych	RD=0,33 (95%CI: 0,15; 0,5) [1 RCT]								
			całkowite zamknięcie przetok w badaniach oceniających utrzymanie remisji	RD=0,15 (95%CI: 0,03; 0,27) [1RCT]								
			<p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Infliksymab i adalimumab są skuteczne w leczeniu choroby Crohna w porównaniu z placebo. Skuteczność leczenia choroby Crohna z przetokami innymi lekami niż infliksymabem wymaga dalszych badań, z uwagi na niepewność wniosków na podstawie dostępnych badań. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia dokładniejszych badań bezpieczeństwa leczenia antagonistami TNF-<math>\alpha</math>.</p>									
<p><b>Rahimi 2007</b>  <u>Źródła finansowania:</u>                      bd</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności antagonistów TNF-<math>\alpha</math> w indukcji odpowiedzi na leczenie i remisji choroby 2 i 4 ty-godnie po podaniu leku w chorobie Crohna</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 31 grudnia 2005</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy w każdym wieku z czynną postacią choroby Crohna</p> <p><b>Interwencje:</b> antagoniści TNF-<math>\alpha</math>, w tym: •IFX.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> •odpowiedź na leczenie (spadek CDAI o <math>\geq 70</math> pkt.; 2 i 4 tyg. po podaniu leku); •remisja kliniczna (CDAI<math>\leq 150</math> pkt.; 2 i 4 tyg. po podaniu leku).</p>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <p>8 badań kontrolnych, w tym: 2 dla IFX: Targan 1997; Rutgeerts 1999.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <table border="1" data-bbox="1055 817 2166 1102"> <thead> <tr> <th data-bbox="1055 817 1559 847">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1559 817 2166 847">Wyniki dla infliksymabu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1055 847 1559 935">odpowiedź na leczenie po 2 tygodniach</td> <td data-bbox="1559 847 2166 935">2 badania – brak wyników metaanalizy tych badań: 1. badanie: OR=8,37 (95%CI: 2,46; 35,89) 2. badanie: OR=0,47 (95%CI: 0,13; 1,54)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1055 935 1559 1018">remisja po 2 tygodniach leczenia</td> <td data-bbox="1559 935 2166 1018">2 badania – brak wyników metaanalizy tych badań: 1. badanie: OR=8,66 (95%CI: 1,24; 371,86) 2. badanie: OR=0,35 (95%CI: 0,11; 1,05)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1055 1018 1559 1102">odpowiedź na leczenie po 4 tygodniach</td> <td data-bbox="1559 1018 2166 1102">2 badania – brak wyników metaanalizy tych badań: 1. badanie: OR=9,78 (95%CI: 2,86; 41,99) 2. badanie: OR=0,97 (95%CI: 0,2; 4,67)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Autorzy nie wykonali metaanalizy danych dla infliksymabu tym samym nie zamieszczono wniosków dotyczących jego skuteczności</p>		Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	odpowiedź na leczenie po 2 tygodniach	2 badania – brak wyników metaanalizy tych badań: 1. badanie: OR=8,37 (95%CI: 2,46; 35,89) 2. badanie: OR=0,47 (95%CI: 0,13; 1,54)	remisja po 2 tygodniach leczenia	2 badania – brak wyników metaanalizy tych badań: 1. badanie: OR=8,66 (95%CI: 1,24; 371,86) 2. badanie: OR=0,35 (95%CI: 0,11; 1,05)	odpowiedź na leczenie po 4 tygodniach	2 badania – brak wyników metaanalizy tych badań: 1. badanie: OR=9,78 (95%CI: 2,86; 41,99) 2. badanie: OR=0,97 (95%CI: 0,2; 4,67)
Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu											
odpowiedź na leczenie po 2 tygodniach	2 badania – brak wyników metaanalizy tych badań: 1. badanie: OR=8,37 (95%CI: 2,46; 35,89) 2. badanie: OR=0,47 (95%CI: 0,13; 1,54)											
remisja po 2 tygodniach leczenia	2 badania – brak wyników metaanalizy tych badań: 1. badanie: OR=8,66 (95%CI: 1,24; 371,86) 2. badanie: OR=0,35 (95%CI: 0,11; 1,05)											
odpowiedź na leczenie po 4 tygodniach	2 badania – brak wyników metaanalizy tych badań: 1. badanie: OR=9,78 (95%CI: 2,86; 41,99) 2. badanie: OR=0,97 (95%CI: 0,2; 4,67)											



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski															
<p><b>Subramanian 2006</b> <u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd systematyczny oceniający ryzyko powikłań pooperacyjnych u chorych z chorobami zapalnymi jelit stosujących immunomodulatory</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do sierpień 2005</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Crohna) leczeni immunomodulatorami bezpośrednio przed leczeniem chirurgicznym</p> <p><b>Interwencje:</b> różne terapie medyczne, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•IFX.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•powikłania pooperacyjne;</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <p>11 badań, w tym: 3 obserwacyjne, retrospektywne dla IFX.</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>W żadnym z badań nie zaobserwowano istotnie statystycznie większej częstości komplikacji w okresie do 3 miesięcy po zabiegu w grupie stosujących infliksymab. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem komplikacji wynikających z infekcji, ocenionych w jednym badaniu.</p>															
<p><b>Assasi 2009</b> <u>Źródła finansowania:</u> Health Canada</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności antagonistów TNF-<math>\alpha</math> u chorych z chorobą Crohna lub WZJG z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 17 kwiecień 2008</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy <math>\geq 18</math> r.ż. z CD lub WZJG (z przetokami lub bez) z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•IFX;</li> <li>•ADA;</li> <li>•etanercept.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•odpowiedź kliniczna;</li> <li>•remisja kliniczna;</li> <li>•hospitalizacje;</li> <li>•potrzeba zwiększenia dawki;</li> <li>•zabiegi chirurgiczne;</li> <li>•ciężkie ZN (w tym chłoniak lub inne nowotwory);</li> <li>•zgon.</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <p>20 badań RCT i 17 badań obserwacyjnych, w tym: 6 RCT dla IFX w CD: Targan 1997; ACCENT I (Hanauer 2002); ACCENT II (Sands 2004); Rutgeerts 1999; Lemann 2006; Present 1999; 10 obserwacyjnych dla IFX w CD: 4 RCT dla ADA w CD: GAIN (Sandborn 2007); CLASSIC I (Hanauer 2006); CHARM (Colombel 2007); CLASSIC II (Sandborn 2007); 5 obserwacyjnych dla ADA w CD.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <table border="1" data-bbox="1055 874 2166 1437"> <thead> <tr> <th data-bbox="1055 874 1357 906">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1357 874 1749 906">Wyniki dla infliksymabu</th> <th data-bbox="1749 874 2166 906">Wyniki dla adalimumabu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1055 906 1357 1043">indukcja remisji</td> <td data-bbox="1357 906 1749 1043">1. badanie: is po 4 tygodniach; ns po 12 tygodniach 2. badanie (indukcja niezależna od steroidów): is po 24 tygodniach; is po 52 tygodniach</td> <td data-bbox="1749 906 2166 1043">RR=2,94 (95%CI 1,86; 4,66), p&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1055 1043 1357 1129">całkowite zamknięcie przetok</td> <td data-bbox="1357 1043 1749 1129">1. badanie: is 2. badanie: is</td> <td data-bbox="1749 1043 2166 1129">1. badanie: ns 2. badanie: ns 3. badanie: is</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1055 1129 1357 1353">odpowiedź na leczenie w badaniach krótkoterminowych</td> <td data-bbox="1357 1129 1749 1353">1. badanie: is po 4 tygodniach; is po 12 tygodniach</td> <td data-bbox="1749 1129 2166 1353">zmniejszenie CDAl o min. 70 punktów: RR=1,60 (95%CI: 1,29; 1,98), p&lt;0,0001 [2 RCT] zmniejszenie CDAl o min. 100 punktów: RR=1,68 (95%CI: 1,28; 2,19), p=0,0002 [2 RCT]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1055 1353 1357 1437">utrzymanie remisji</td> <td data-bbox="1357 1353 1749 1437">1. badanie: is po 30 tygodniach; ns po 54 tygodniach</td> <td data-bbox="1749 1353 2166 1437">1. badanie: is między 26 a 56 tygodniem 2. badanie: is po 56 tygodniach</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu	indukcja remisji	1. badanie: is po 4 tygodniach; ns po 12 tygodniach 2. badanie (indukcja niezależna od steroidów): is po 24 tygodniach; is po 52 tygodniach	RR=2,94 (95%CI 1,86; 4,66), p<0,0001	całkowite zamknięcie przetok	1. badanie: is 2. badanie: is	1. badanie: ns 2. badanie: ns 3. badanie: is	odpowiedź na leczenie w badaniach krótkoterminowych	1. badanie: is po 4 tygodniach; is po 12 tygodniach	zmniejszenie CDAl o min. 70 punktów: RR=1,60 (95%CI: 1,29; 1,98), p<0,0001 [2 RCT] zmniejszenie CDAl o min. 100 punktów: RR=1,68 (95%CI: 1,28; 2,19), p=0,0002 [2 RCT]	utrzymanie remisji	1. badanie: is po 30 tygodniach; ns po 54 tygodniach	1. badanie: is między 26 a 56 tygodniem 2. badanie: is po 56 tygodniach
Punkt końcowy	Wyniki dla infliksymabu	Wyniki dla adalimumabu																
indukcja remisji	1. badanie: is po 4 tygodniach; ns po 12 tygodniach 2. badanie (indukcja niezależna od steroidów): is po 24 tygodniach; is po 52 tygodniach	RR=2,94 (95%CI 1,86; 4,66), p<0,0001																
całkowite zamknięcie przetok	1. badanie: is 2. badanie: is	1. badanie: ns 2. badanie: ns 3. badanie: is																
odpowiedź na leczenie w badaniach krótkoterminowych	1. badanie: is po 4 tygodniach; is po 12 tygodniach	zmniejszenie CDAl o min. 70 punktów: RR=1,60 (95%CI: 1,29; 1,98), p<0,0001 [2 RCT] zmniejszenie CDAl o min. 100 punktów: RR=1,68 (95%CI: 1,28; 2,19), p=0,0002 [2 RCT]																
utrzymanie remisji	1. badanie: is po 30 tygodniach; ns po 54 tygodniach	1. badanie: is między 26 a 56 tygodniem 2. badanie: is po 56 tygodniach																

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski		
			odpowiedź na leczenie w badaniach oceniających utrzymanie remisji	RR=2,75 (95%CI: 1,72; 4,40), p<0,0001 [2 RCT]	1. badanie: is 2. badanie: ns
			<p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b>                      Infliksymab oraz adalimumab są skuteczne w porównaniu z placebo pod względem indukcji i utrzymania remisji choroby oraz zmniejszenia ryzyka operacji i hospitalizacji w opornej chorobie Crohna.</p>		

IFX – infliksymab; ADA – adalimumab; CD – choroba Crohna (ang. Crohn’s disease). CDEIS (ang. Crohn’s disease endoscopic index of severity) – skala zwalidowana, umożliwiającą ocenę wpływu leczenia na błonę śluzową jelita.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE,
- EMBASE,
- Centre for Reviews and Dissemination

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w maju 2012 roku pod kątem przeglądów systematycznych oraz w styczniu 2012 roku pod kątem badań pierwotnych.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 31.08.2012r.

Nie zidentyfikowano badań, które powinny były, ale nie zostały włączone do przeglądu przez Wnioskodawcę.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli ( $\geq 18$ r.ż.) i dzieci (6-17 lat) z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią choroby Crohna, nietolerujący lub nieskutecznie leczeni terapią standardową; dorośli ( $\geq 18$ r.ż.) z chorobą Crohna z przetokami, nietolerujący lub nie-skutecznie leczeni terapią standardową	-	Zgodne z wnioskiem refundacyjnym.
<b>Interwencja</b>	Infliksymbab lub adalimumab (w dawkach zarejestrowanych lub obowiązujących w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna)	-	Zgodne z wnioskiem refundacyjnym.
<b>Komparatory</b>	Leczenie standardowe (również brak leczenia) bez inhibitorów TNF- $\alpha$ placebo, dieta, kortykosteroidy, metotreksat, aminosalicylany, azatiopryna, metronidazol lub leczenie chirurgiczne; adalimumab lub infliksymbab porównywane ze sobą	-	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.
<b>Punkty końcowe</b>	Co najmniej jedno z następujących: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, jakość życia, aktywność choroby (remisja, odpowiedź na leczenie, pogorszenie objawów, zmiany we wskaźnikach monitorujących aktywność choroby, liczba przetok); konieczność operacji,	-	-



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	częstość hospitalizacji, działania niepożądane		
Typ badań	Badania z randomizacją z grupą kontrolną	-	-
Inne kryteria	-	-	-

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu przeprowadzono na podstawie wyników raportu HTA – **Dretzke 2011**, przygotowanego na potrzeby NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). W analizie **Dretzke 2011** uwzględniono 11 badań z randomizacją z grupą kontrolną (*Targan 1997, Present 1999, CLASSIC I, GAIN, Rutgeerts 1999, ACCENT I, ACCENT II, CLASSIC II, CHARM, Baldassano 2003, REACH*). Wszystkie badania dotyczyły pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna, definiowaną jako wynik w skali CDAI (Crohn's Disease Activity Index) w przedziale 220-450 lub 220-400. Badania podzielono na grupy, w zależności od fazy leczenia (indukcyjna lub podtrzymująca), populacji (dzieci lub dorośli), postaci choroby (bez przetok/przeważnie bez przetok lub z przetokami) oraz przyjmowanego leczenia (infliksymab lub adalimumab). W dziewięciu, spośród jedenastu włączonych badań pierwotnych, porównywano infliksymab lub adalimumab z placebo (*Targan 1997, Present 1999, CLASSIC I, GAIN, Rutgeerts 1999, ACCENT I, ACCENT II, CLASSIC II, CHARM*). Dwa badania porównują różne dawki infliksymabu w populacji dzieci (*Baldassano 2003, REACH*). Dwa badania przeprowadzono w populacji chorych z przetokami (*Present 1999, ACCENT II*) – tabela 14.

Dodatkowo wnioskodawca uwzględnił dwa badania z randomizacją i grupą kontrolną – *Ruemmele 2009* i *Rutgeerts 2012 (EXTEND)*.

Do badania **Ruemmele 2009** włączono 40 pacjentów między 7-17 rokiem życia, u których stwierdzono chorobę Crohna w postaci ciężkiej lub umiarkowanej (Harvey-Bradshaw Index, HBI  $\geq 5$ ; OB  $> 20$  mm/h), chorobę z lub bez przetok, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie skojarzone immunosupresantami (azatiopryna/metotreksat) i kortykosteroidami. Badanie składało się z dwóch faz: inicjującej i podtrzymującej. W pierwszym etapie wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab w trzech dawkach po 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6. Chorzy, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (HBI  $< 5$ , ESR  $< 20$  mm/h i/lub zamknięcie przetok lub całkowite odstawienie steroidów) byli losowo przydzielani do jednej z dwóch grup w 10. tygodniu leczenia. W pierwszej grupie pacjenci otrzymywali IFX w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni. Pacjenci przypisani do drugiej grupy otrzymywali infliksymab w razie pogorszenia objawów choroby.

Do badania **EXTEND** włączono 129 dorosłych pacjentów, u których stwierdzono chorobę Crohna w postaci ciężkiej lub umiarkowanej. Badanie składało się z dwóch faz: inicjującej i podtrzymującej. W pierwszym etapie wszyscy pacjenci otrzymali adalimumab w dwóch dawkach po 160 mg w tygodniu 0. i 80 mg w tygodniu 2. Chorzy, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (zmniejszenie CDAI o  $\geq 70$  pkt. w tyg. 4 w porównaniu z wyjściową liczbą punktów) zo-stali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup w 4 tyg. leczenia: adalimumab w dawce 40 mg co dwa tygodnie lub placebo.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do analizy Dretzke 2011 ze względu na rodzaj populacji

Faza leczenia	Interwencja	Dorośli		Dzieci
		bez/przeważnie bez przetok	z przetokami	
Indukcyjna*	IFX	Targan 1997	Present 1999	Baldassano 2003
	ADA	CLASSIC I GAIN	-	-
Podtrzymująca**	IFX	Rutgeerts 1999 ACCENT I	ACCENT II	REACH
	ADA	CLASSIC II CHARM	-	-

\* infliksymab: pierwsza dawka wynosi 5 mg/kg mc, dwie kolejne dawki (tydzień 2. i 6.) – 5 mg/kg mc; adalimumab: pierwsza dawka wynosi 160 mg/kg mc, kolejna (tydzień 2.) – 80 mg/kg mc oraz trzecia – 40 mg/kg mc (podawana co 2. tydzień do 12. tygodnia leczenia) \*\* infliksymab: 5 mg/kg mc co 8 tygodni; adalimumab: 40 mg/kg mc co 2 tygodnie.

**Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – 11 RCT uwzględnionych w raporcie NICE**

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Infliksymab – populacja dorosłych</b>				
<b>ACCENT I (Rutgeerts 2004; Hanauer 2002)</b>  Źródło finansowania: Centocor	Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem  Okres obserwacji: 54 tygodni Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA	Pierwsza dawka: Alpha5 mg / kg IFX, następnie pacjenci zostali losowo przydzieleni do wlewów w 2 i 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni do 46 tygodnia z placebo (epizodyczne), IFX 5 mg / kg co tydzień 2 i 6, a następnie 5 mg / kg co 8 tygodni, albo 5 mg / kg w 2 i 6 tygodni a następnie 10 mg / co 8 tygodni.	Pacjenci z wynikiem przynajmniej 220 w skali Crohn's disease activity index (CDAI)  Liczebność populacji: 573	- Remisja choroby - Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o $\geq 70$ pkt. - CDAI – wartość, średnia końcowa/zmiana w stosunku do wartości wejściowej - jakość życia u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit (kwestionariusz IBDQ) – wartość końcowa - Jakość życia chorych (kwestionariusz SF-36) – komponenta fizyczna i psychiczna
<b>Rutgeerts 1999</b>  Źródło finansowania: Centocor	Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem  Okres obserwacji: 48 tygodni Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA	Cztery wlewy IFX 10 mg / kg w odstępach 8-tygodniowych	Pacjenci z aktywną chorobą Crohna, którzy nie zareagowali właściwie na konwencjonalną terapię i wykazywali odpowiedź kliniczną ( $\geq 70$ -point decrease in the Crohn's Disease Activity Index) Liczebność populacji: 73	bd
<b>Targan 1997 (D'Haens 1999)</b>  Źródło finansowania: Centocor	Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem  Okres obserwacji: 4 tygodnie Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA	Pojedynczy dożylny wlew IFX w ciągu 2 godzin: 5 mg/kg (n = 27), 10 mg/kg (n = 28) lub 20 mg/kg (n = 28) infliksymab albo placebo (n = 25)	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna, którzy byli oporni na leczenie  Liczebność populacji: 108	- Remisja choroby - Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o $\geq 70$ pkt. - CDAI – wartość, średnia końcowa/zmiana w stosunku do wartości wejściowej
<b>Infliksymab – populacja chorych z przetokami</b>				

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>ACCENT II (Sands 2004)</b> Źródło finansowania: Centocor	Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem Okres obserwacji: 54 tygodnie Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA	Początkowo wszystkim pacjentom w 0, 2 i 6 tygodniu we wlewie dożylnym w dawce 5 mg / kg podawano infliksymab, następnie w 14. tygodniu pacjentów reagujących i niereagujących przydzielono do grupy placebo (n=96) lub infliksymabu 5 mg / kg tydzień (n=99 z odpowiedzią i n=44 bez odpowiedzi). Interwencje podawano w 14, 22, 30, 38 i 46 tygodniu.	Pacjenci z chorobą Crohna z przetokami Liczebność populacji: 282	- CDAI – wartość, średnia końcowa/zmiana w stosunku do wartości wejściowej - Odpowiedź częściowa – min. 50% redukcja liczby drożnych przetok - Odpowiedź całkowita – brak drożnych przetok - IBDQ – zmiana w stosunku do wartości wejściowej
<b>Present 1999</b> Źródło finansowania: Centocor	Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem Okres obserwacji: 18 tygodni Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA	Podawane dożylnie w 0, 2 i 6 tygodniu: placebo (31 pacjentów) oraz IFX 5 mg / kg, lub 10 mg / kg (32 pacjentów)	Dorośli pacjenci z przetokami Liczebność populacji: 94	- CDAI – wartość, średnia końcowa/zmiana w stosunku do wartości wejściowej - Odpowiedź na leczenie – wartość końcowa PDAI - Odpowiedź częściowa – min. 50% redukcja liczby drożnych przetok - Odpowiedź całkowita – brak drożnych przetok
<b>Infliksymab – populacja dzieci &lt;18 r.ż.</b>				
<b>REACH (Hyams 2007)</b> Źródło finansowania: Centocor	Wieloośrodkowe badanie RCT, bez zaślepienia Okres obserwacji: 54 tygodni Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA	Leczenie inicjujące: 5 mg/kg IFX przez 10 tygodni; następnie pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie (n = 103), zostali losowo przydzieleni w 10 tygodniu do przyjmowania 5 mg/kg IFX co 8 tygodni lub 5 mg/kg IFX co 12 tygodni	Dzieci w wieku 6-17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna, PCDAI ≥ 30 lub CDAI ≥ 200 Liczebność populacji: 103	-Odpowiedź na leczenie - Remisja: PCDAI ≤10 -PCDAI – średnia zmiana - Jakość życia chorych (kwestionariusz IMPACT III)
<b>Baldassano 2003</b> Źródło finansowania: Centocor	Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem (zaślepienie tylko odnośnie dawki leku) Okres obserwacji: 12 tygodni Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA	Jeden 2-godzinny wlew 1 mg / kg 5 mg / kg lub 10 mg / kg IFX	U dzieci w wieku 6-17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna, PCDAI ≥ 30 lub CDAI ≥ 200 Liczebność populacji: 21	-Odpowiedź na leczenie - Remisja: PCDAI ≤10 - PCDAI – średnia zmiana - Jakość życia chorych (kwestionariusz IMPACT III)
<b>Adalimumab – populacja bez względu na wiek</b>				

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>GAIN (Sandborn 2007)</b></p> <p>Źródło finansowania: bd</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem</p> <p>Okres obserwacji: 4 tygodnie</p> <p>Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA</p>	<p>Pacjenci byli losowo dobierani do dwóch ramion: podskórnych iniekcji z placebo (n = 166), albo z adalimumabem w dawce 160 mg, a następnie 80 mg (n = 159)</p>	<p>Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna</p> <p>Liczebność populacji: 325</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remisja choroby</li> <li>- Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o <math>\geq 100</math> pkt.,</li> <li>- Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o <math>\geq 70</math> pkt.,</li> <li>- CDAI – wartość, średnia końcowa/zmiana w stosunku do wartości wejściowej</li> <li>- jakość życia u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit (kwestionariusz IBDQ) – wartość końcowa</li> </ul>
<p><b>CHARM (Colombel 2007)</b></p> <p>Źródło finansowania: Abbott Laboratories</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem</p> <p>Okres obserwacji: 56 tygodni</p> <p>Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA</p>	<p>Początkowo wszyscy pacjenci otrzymywali Adalimumab 80 mg w 0 tygodniu, następnie 40 mg w 2 tygodniu.</p> <p>Pacjentów z odpowiedzią przydzielono losowo do grupy przyjmującej placebo oraz adalimumab</p>	<p>Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna- CDAI (220–400), z których 130 (15,2 %) miało wykryte przetoki w badaniu screeningowym i bazowym</p> <p>Liczebność populacji: 778</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remisja choroby</li> <li>- Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o <math>\geq 100</math> pkt.,</li> <li>- Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o <math>\geq 70</math> pkt.,</li> <li>- CDAI – wartość, średnia końcowa/zmiana w stosunku do wartości wejściowej</li> <li>- jakość życia u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit (kwestionariusz IBDQ) – wartość końcowa</li> </ul>
<p><b>CLASSIC II (Sandborn 2007)</b></p> <p>Źródło finansowania: Abbott Laboratories</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem</p> <p>Okres obserwacji: 56 tygodni</p> <p>Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA</p>	<p>55 pacjentów zostało losowo przydzielonych w do grup otrzymujących: placebo (n = 18) lub 40 mg co drugi tydzień adalimumab (n = 19) lub 40 mg raz w tygodniu adalimumab (n = 18) od 4 do 54 tygodni.</p>	<p>Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby Crohna</p> <p>Populacja badana została wybrana spośród uczestników badania CLASSIC I</p> <p>Wybrane zostały tylko osoby z silną reakcją na leczenie (remisja, co najmniej miesiąc )</p> <p>Liczebność populacji: 55</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remisja choroby</li> <li>- Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o <math>\geq 100</math> pkt.,</li> <li>- Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o <math>\geq 70</math> pkt.,</li> <li>- CDAI – wartość, średnia końcowa/zmiana w stosunku do wartości wejściowej</li> <li>- jakość życia u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit (kwestionariusz IBDQ) – wartość końcowa</li> </ul>
<p><b>CLASSIC I (Hanauer 2006)</b></p> <p>Źródło finansowania: Abbott Laboratories</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem</p> <p>Okres obserwacji: 4 tygodnie</p> <p>Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA</p>	<p>Dwie podskórne iniekcje w odstępach 2 tygodni z placebo (n = 74) lub adalimumabem w dawce 40 mg, następnie 20 mg (n = 74), albo 160 mg a następnie 80 mg (n = 76).</p>	<p>Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby Crohna, oporni na terapię anty-TNF</p> <p>Liczebność populacji: 299</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remisja choroby</li> <li>- Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o <math>\geq 100</math> pkt.,</li> <li>- Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o <math>\geq 70</math> pkt.,</li> <li>- CDAI – wartość, średnia końcowa/zmiana w stosunku do wartości wejściowej</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
				- jakość życia u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit (kwestionariusz IBDQ) – wartość końcowa

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badanie Rutgeerts 2012 (EXTEND) i Ruemmele 2009

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Rutgeerts 2012 (EXTEND)</b>  Źródło finansowania Abbott Laboratories	Wieloośrodkowe badanie RCT bez podwójnego zaślepienia Okres obserwacji: 52 tygodnie Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA	<u>Faza inicjująca:</u> ADA 160 mg w tyg. 0 i 80 mg w tyg. 2 <u>Faza podtrzymująca:</u> Gr. A: ADA 40 mg co 2 tyg. (co 8 tyg.) N = 64 vs. Gr. B: placebo N = 65	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna oraz udokumentowanymi owrzodzeniami jelita Liczebność populacji: 129	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> odsetek pacjentów, u których wystąpiło zagojenie śluzówki w tyg. 12 (brak owrzodzeń) <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> -odsetek pacjentów, u których wystąpiło zagojenie śluzówki w tyg. 52 (brak owrzodzeń) remisja zmian (liczba pkt. wg skali CDEIS ≤ 4) w tyg. 12. i 52. -remisja wg CDAI (liczba pkt. wg CDAI < 150) -odpowiedź na leczenie (zmniejszenie liczby pkt. w skali CDAI ≥ 100) w tyg. 12. i 54. -odpowiedź na leczenie (zmniejszenie liczby pkt. w skali CDAI ≥ 70) w tyg. 12. i 54. -odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie liczby punktów > 75% w skali CDEIS
<b>Ruemmele 2009</b>  Źródło finansowania Schering Plough	Wieloośrodkowe, badanie RCT, open-label. Okres obserwacji: 60 tygodni Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA	<u>Faza inicjująca:</u> IFX 5 mg/kg (tydz. 0., 2. i 6.) <u>Faza podtrzymująca:</u> Gr. A: IFX 5mg/kg (co 8 tyg.) N = 18 vs. Gr. B: IFX 5mg/kg (w razie pogorszenia) N = 13	Pacjenci (6-17 lat) z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna Liczebność populacji: 40	- remisja (wskaźnik HBI < 5), - pogorszenie objawów, - działania niepożądane.

Tabela 17. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie
Remisja choroby	Targan 1997, CLASSIC I, GAIN, ACCENT I, CHARM, CLASSIC II
Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o ≥100 pkt., (CDAI 100)	CLASSIC I, GAIN, CHARM, CLASSIC II



Punkt końcowy	Badanie
Odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o $\geq 70$ pkt., (CDAI 70)	Targan 1997, CLASSIC I, GAIN, ACCENT I, CHARM, CLASSIC II
CDAI – wartość, średnia końcowa/zmiana w stosunku do wartości wejściowej	Targan 1997, CLASSIC I, GAIN, ACCENT I, CHARM, CLASSIC II, Present 1999, ACCENT II
Odpowiedź na leczenie – wartość końcowa PDAI	Present 1999
Odpowiedź częściowa – min. 50% redukcja liczby drożnych przetok	Present 1999, ACCENT II
Odpowiedź całkowita – brak drożnych przetok	Present 1999, ACCENT II
Odpowiedź na leczenie	REACH <sup>1</sup> , Baldassano 2003 <sup>2</sup>
Remisja: PCDAI $\leq 10$	REACH <sup>3</sup> , Baldassano 2003 <sup>4</sup> , Reummele 2009 <sup>5</sup>
PCDAI – średnia zmiana	REACH, Baldassano 2003
jakość życia u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit (kwestionariusz IBDQ) – wartość końcowa	Targan 1997, CLASSIC I, GAIN, ACCENT I, CHARM, CLASSIC II
IBDQ – zmiana w stosunku do wartości wejściowej	ACCENT II
Jakość życia chorych (kwestionariusz IMPACT III)	REACH, Baldassano 2003
Jakość życia chorych (kwestionariusz SF-36) – komponenta fizyczna i psychiczna	ACCENT I
Pogorszenie objawów	Reummele 2009

1 - redukcja w PCDAI na poziomie min 15 pkt. i łączna liczba punktów PCDAI < 30;

2 - redukcja w PCDAI na poziomie min 10 pkt.;

3 - PCDAI  $\leq 10$  pkt.;

4 - PCDAI < 10 pkt.;

5 - HBI < 5 pkt.

Tabela 18. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza			
<b>Crohn's Disease Activity Index (CDAI)</b>	Sposób obliczania wskaźnika aktywności choroby Crohna (CDAI)			
	Parametr	Opis	Punktacja	Mnożnik
	Luźne stolce	suma z 7 dni	1	2
	Bóle brzucha	suma z 7 dni	0 = brak 1 = łagodne 2 = umiarkowane 3 = ciężkie	5
	Samopoczucie	suma z 7 dni	0 = dobre 1 = poniżej przeciętnej 2 = słabe 3 = bardzo słabe 4 = złe	7
	Powikłania pozajelitowe	liczba wymienionych powikłań	zapalenie/ból stawów, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, piodermia zgorzelinowa, afty, wrzód/przetoki/ropień w odcinku analnym, gorączka (> 37,8°C)	20
	Leki antyperystaltyczne	stosowanie w ciągu ostatnich 7 dni	0 = nie 1 = tak	30
	Guz w jamie brzusznej	–	0 = brak 2 = wątpliwy 5 = określony	10
	Hematokryt		mężczyźni: 47 kobiety: 42	6
	Masa ciała	stosunek masy należytej do	(1 – masa należyta/masa obserwowana) x 100	1 (≥ - 10)

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza				
	<table border="1" data-bbox="475 353 1441 412"> <tr> <td data-bbox="475 353 715 412"></td> <td data-bbox="715 353 922 412">masy obserwowanej</td> <td data-bbox="922 353 1321 412"></td> <td data-bbox="1321 353 1441 412"></td> </tr> </table> <p data-bbox="475 412 1441 470">Interpretacja: &lt; 150 pkt. – remisja; 150-220 pkt. – mała aktywność; 220-450- pkt. – aktywność umiarkowana; &gt; 450 pkt. – duża aktywność.</p>		masy obserwowanej		
	masy obserwowanej				
<b>Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS)</b>	<p data-bbox="475 486 1441 566">W skali tej jelito podzielono na 5 odcinków (jelito kręte, kątnicę i część wstępującą okrężnicy, poprzecznicę, esicę i część zstępującą okrężnicy, odbytnicę). W każdym z segmentów oceniane jest obecność i rozległość zmian w błonie śluzowej jelita takich jak:</p> <ul data-bbox="475 566 1441 705" style="list-style-type: none"> <li>•obecność głębokich owrzodzeń,</li> <li>•obecność powierzchniowych owrzodzeń,</li> <li>•rozległość zmian chorobowych (w cm),</li> <li>•powierzchnię zajęta przez owrzodzenia (w cm),</li> <li>•obecność zwężeń z owrzodzeniami lub bez owrzodzenia.</li> </ul> <p data-bbox="475 705 1441 759">Ilość możliwych do uzyskanych punktów zawiera się od 0 do 44. Wyższa punktacja świadczy o cięższym przebiegu choroby.</p>				
<b>Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD)</b>	<p data-bbox="475 777 1441 882">Ocena endoskopowej aktywności choroby. W skali tej jelito podzielono na takie same segmenty jak w CDEIS. W zależności od występowania i rozległości poszczególnych zmian przyznawane są punkty od 0-3. Całkowita ilość możliwych do uzyskanych punktów zawiera się od 0 do 30 pkt. Wyższa punktacja świadczy o cięższym przebiegu choroby.</p>				
<b>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</b>	<p data-bbox="475 900 1441 1099">Kwestionariusz IBDQ jest narzędziem służącym do oceny jakości życia pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Kwestionariusz składa się z 32 pytań zgrupowanych w 4 główne domeny: objawy jelitowe, objawy pozajelitowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Oceny jakości życia dokonuje się na podstawie pomiaru natężenia symptomów w skali 1–7, gdzie 7 oznacza brak objawu lub problemu, a 1 największe jego natężenie, dlatego im większa liczba zdobytych punktów, tym lepsza jest jakość życia osoby badanej.</p>				
<b>Perianal Disease Activity Index (PDAI)</b>	<p data-bbox="475 1124 1441 1290">Pozwala na ocenę stopnia nasilenia objawów choroby okołoodbytniczej i ocenę odpowiedzi na stosowane leczenie. W ogólnej ocenie pod uwagę bierze się 5 elementów: obecność/brak wydzieliny, ból lub ograniczenia aktywności codziennej, ograniczenia funkcji seksualnych, rodzaj zmian okołoodbytniczych oraz stopień nietrzymania stolca. Zakres punktów tej skali wynosi od 0 do 20 punktów – wzrost wskaźnika oznacza cięższą postać choroby.</p>				
<b>Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)</b>	<p data-bbox="475 1314 1441 1458">Pediatryczny wskaźnik aktywności choroby (PCDAI) uwzględnia: nasilenie bólów brzucha, biegunki/krwawienia, ograniczenie codziennej aktywności, bolesność palpacyjną jamy brzusznej oraz występowanie zmian okołoodbytniczych i pozajelitowych. Wartości PCDAI &lt; 10 pkt. świadczą o nieaktywnej postaci choroby, 11-25 pkt. – małej, 26-50 - umiarkowanej, a &gt; 51 pkt. o dużej aktywności choroby</p>				
<b>Harvey-Bradshaw Index (HBI)</b>	<p data-bbox="475 1482 1441 1570">Wskaźnik Harvey-Bradshaw (HBI) jest uproszczoną wersją skali CDAI, oceniającą wyłącznie aspekty kliniczne w ciągu ostatniej doby, tj.: samopoczucie, ból brzucha, liczba luźnych stolców, obecność guza w jamie brzusznej oraz powikłania pozajelitowe.</p>				
<b>IMPACT III</b>	<p data-bbox="475 1594 1441 1648">Kwestionariusz oceniający jakość życia pacjentów, którego zakres punktowy wynosi od 35 do 75. Wyższy wskaźnik wskazuje na lepszą jakość życia.</p>				

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania pierwotne, na których oparto wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej infliksymabu i adalimumabu, były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i grupami kontrolnymi. W większości badań zastosowano podwójne zaślepienie, a ich jakość wewnętrzną wg Jadad oceniono wysoko, średnio na 4,7 pkt. (przy maksymalnej ocenie równej 5 pkt.). Wyjątkiem są badania w populacji dzieci, w których nie stosowano podwójnego zaślepienia, co tym samym obniżyło ich wiarygodność wewnętrzną.

Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy wg autorów analizy wnioskodawcy przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy wg autorów analizy wnioskodawcy

Kategoria	Ograniczenia
<b>Indukcyjna faza leczenia</b>	„W badaniach przeprowadzonych w indukcyjnej fazie leczenia zwrócono uwagę na relatywnie wysoką częstość poprawy odnotowaną w grupach placebo. Przyczyny takiego wyniku można tłumaczyć włączeniem pacjentów, u których choroba była w fazie nawrotowej. Należy spodziewać się, że niezależnie od zastosowanego leczenia stan chorych ulega poprawie (np. objawy choroby z czasem ulegają złagodzeniu). Ponadto wskaźniki odpowiedzi na leczenie (np. CDAI 70) oraz remisji różniły się między badaniami, co również znajduje wytłumaczenie we wcześniej opisanej tendencji do redukcji objawów choroby, jak również efektem placebo oraz wpływem leczenia towarzyszącego. Różnice między grupami placebo znacznie utrudniają porównanie między badaniami, a tym samym właściwe wnioskowanie na ich podstawie. Dowodzą również, że wskaźniki poprawy oparte na ocenie w skali CDAI nie zawsze są idealnymi czynnikami prognostycznymi.”
<b>Podtrzymująca faza leczenia</b>	„Głównym ograniczeniem badań w podtrzymującej fazie leczenia, wg Dretzke i wsp., jest sposób ich przeprowadzenia. Stanowią one rodzaj badań adaptacyjnych, tzn. takich, które mogą zmieniać swój przebieg w miarę wpływania nowych danych. Protokoły badań ACCENTI, CHARM i CLASSIC dopuszczały możliwość zmiany leczenia (na leczenie z aktywną interwencją) u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź. W przypadku chorych, których stan choroby nie uległ poprawie lub pogorszył się pomimo zmiany leczenia, stosowano wykluczenie z dalszych obserwacji. Celem zachowania analizy ITT, pacjenci wycofani z badania lub przechodzący do grup open-label byli w większości przypadków kwalifikowani jako chorzy, u których nie wystąpiła remisja lub odpowiedź na leczenie. W przypadki brakujących danych ciągłych stosowano metodę „ostatniego dostępnego wyniku” (last observation carried forward). Ograniczeniem takiego schematu badania jest wykluczenie potencjalnie istotnych informacji odnośnie skuteczności leczenia.”
<b>Populacja chorych ≤ 18 roku życia</b>	„Istotnym ograniczeniem badań w populacji dzieci chorych na CD był fakt, że wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymbab, co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego wnioskowania odnośnie efektywności leku. Brak grup kontrolnych z placebo wyklucza określenie spontanicznej (niezależnej od leczenia) odpowiedzi na leczenie.”
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	„Analiza bezpieczeństwa była w znacznym stopniu ograniczona przez różne schematy prowadzenia badań. W pierwszej kolejności autorzy raportu NICE wskazują na dużą liczbę pacjentów w grupach placebo, którzy w wyniku pogorszenia objawów otrzymywali pewną dawkę ocenianej interwencji aktywnej. Ponadto w badaniach w fazie podtrzymującej wszyscy chorzy otrzymywali początkowo leczenie indukcyjne infliksymbabem lub adalimumabem, co zaburza właściwe określenie ryzyka działań niepożądanych w grupie placebo.”

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym przedłożonym przez Wnioskodawcę nie przeprowadzono syntezy ilościowej dowodów. Wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie w formie tabelaryzowanej.

Według autorów przedstawionej analizy z uwagi na wysoki poziom heterogeniczności między badaniami (niejednorodność w zakresie charakterystyki populacji, stosowanych komparatorów, jak również pod względem metodyki poszczególnych badań), uznano, że przeprowadzenie zarówno metaanalizy wyników badań oceniających tę samą interwencję, jak również analizy pośredniej porównującej infliksymbab i adalimumab, obarczone jest zbyt wysokim ryzykiem błędu. Z tego powodu wyniki przedstawiono osobno dla każdego z odnalezionych badań pierwotnych, z podziałem na interwencje oraz populacje chorych, a następnie dokonano jakościowego porównania wyników.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### **Wyniki analizy skuteczności infliksymbabu i adalimumabu na podstawie wyników RCT włączonych do raportu NICE (Dretzke 2011) oraz RCT Ruemmele 2009**

Analizę skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

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



- badania w populacji dzieci.

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono (**bold**)

#### Indukcyjna faza leczenia (populacja pacjentów bez przetok)

Do analizy w leczeniu inicjującym włączono trzy wieloośrodkowe badania z randomizacją i grupa kontrolną. Obejmowały one populację dorosłych pacjentów z chorobą Crohna bez przetok lub przeważającej części bez przetok. W jednym, spośród trzech włączonych badań, porównywano infliksymab z placebo (Targan 1997), w dwóch kolejnych - adalimumab z placebo (CLASSIC I, GAIN). W ocenie skuteczności zastosowano dwie skale: CDAI oraz IBDQ. Analizą objęto łącznie 527 pacjentów. Okres obserwacji wyniósł 4 tygodnie. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji oraz odpowiedzi na leczenie wg CDAI (CDAI 70 oraz redukcja liczby punktów w CDAI) było istotnie statystycznie (i.s.) wyższe w populacji chorych stosujących leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab) niż w populacji pacjentów otrzymujących placebo. Dodatkowo zarówno leczenie infliksymabem, jak i adalimumabem wiązało się z i.s. poprawą jakości życia pacjentów (średnia końcowa IBDQ).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności infliksymabu i adalimumabu vs placebo w indukcyjnej fazie leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Wynik		p	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR	RD
Remisja	Targan 1997	IFX	<b>12,04 (1,70; 85,44)</b>	<b>0,44 (0,24; 0,65)</b>	0,013	< 0,001
	CLASSIC I	ADA	<b>2,92 (1,48; 5,78)</b>	<b>0,23 (0,10; 0,36)</b>	0,0021	0,0005
	GAIN	ADA	<b>2,96 (1,59; 5,51)</b>	<b>0,14 (0,07; 0,22)</b>	0,0006	0,0002
CDAI 100	CLASSIC I	ADA	<b>1,95 (1,24; 3,05)</b>	<b>0,24 (0,09; 0,39)</b>	0,0036	0,0015
	GAIN	ADA	<b>1,55 (1,12; 2,16)</b>	<b>0,14 (0,04; 0,24)</b>	0,009	0,007
CDAI 70	Targan 1997	IFX	<b>5,09 (2,04; 12,73)</b>	<b>0,65 (0,45; 0,86)</b>	< 0,001	< 0,001
	CLASSIC I	ADA	<b>1,62 (1,14; 2,31)</b>	<b>0,23 (0,07; 0,38)</b>	0,0073	0,004
	GAIN	ADA	<b>1,53 (1,18; 1,98)</b>	<b>0,18 (0,07; 0,28)</b>	0,0014	0,001

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności infliksymabu i adalimumabu vs placebo w indukcyjnej fazie leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	MD (95% CI)	p
CDAI – średnia końcowa	Targan 1997	IFX	<b>-105 (-148,07; -61,93)*</b>	< 0,00001
	CLASSIC I	ADA	<b>-47 (bd)</b>	< 0,001
	GAIN	ADA	<b>-38 (bd)</b>	bd
IBDQ - średnia końcowa	Targan 1997	IFX	<b>35,00 (17,54; 52,46)*</b>	< 0,0001
	CLASSIC I	ADA	<b>11 (bd)</b>	< 0,05
	GAIN	ADA	<b>11 (bd)</b>	< 0,001

#### Podtrzymująca faza leczenia (populacja pacjentów bez przetok)

Do analizy w leczeniu podtrzymującym włączono trzy wieloośrodkowe badania z randomizacją i grupa kontrolną. Badania w fazie podtrzymującej obejmowały populację dorosłych pacjentów z chorobą Crohna bez przetok lub przeważającej części bez przetok. W dwóch, spośród czterech włączonych badań, porównywano infliksymab z placebo (Rutgreerts 1999, AC-CENT I), w dwóch kolejnych - adalimumab z placebo (CLASSIC II, CHARM). We wszystkich badaniach pacjenci otrzymywali krótkookresową terapię indukcyjną anty-TNF, a następnie przechodzili do fazy długookresowego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem anty-TNF lub placebo. W ocenie skuteczności zastosowano dwie skale: CDAI oraz IBDQ. Analizą objęto 601 pacjentów. Okres obserwacji wyniósł 54-56 tygodni. Remisję oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 70 oraz redukcja liczby punktów w CDAI) i.s. częściej stwierdzano u pacjentów leczonych infliksymabem lub adalimumabem niż wśród otrzymujących placebo. Ponadto i.s. poprawę jakości życia odnotowano w populacji chorych leczonych anty-TNF w zakresie składowej fizycznej.

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

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Wynik		P	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR	RD
Remisja	ACCENT I	IFX	<b>2,08 (1,19; 3,61)</b>	<b>0,15 (0,04; 0,25)</b>	bd	bd
	CHARM	ADA	<b>3,06 (1,94; 4,84)</b>	<b>0,24 (0,16; 0,33)</b>	< 0,0001	< 0,0002
	CLASSIC II	ADA	<b>1,78 (1,01; 3,13)</b>	<b>0,35 (0,05; 0,64)</b>	bd	bd
CDAI 100	CHARM	ADA	<b>2,51 (1,71; 3,67)</b>	<b>0,25 (0,16; 0,34)</b>	< 0,0001	< 0,0001
	CLASSIC II	ADA	1,42 (0,88; 2,28)	0,23 (-0,06; 0,53)	bd	bd
CDAI 70	ACCENT I	IFX	<b>2,46 (1,50; 4,04)</b>	<b>0,23 (0,20; 0,43)</b>	bd	bd
	CHARM	ADA	<b>2,44 (1,69; 3,52)</b>	<b>0,25 (0,16; 0,35)</b>	< 0,0001	< 0,0001
	CLASSIC II	ADA	1,09 (0,76; 1,58)	0,07 (-0,21; 0,34)	bd	bd

Tabela 23. Ocena skuteczności infliksymbabu i adalimumabu vs placebo w podtrzymującej fazie leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	MD	p
CDAI – wartość końcowa	ACCENT I	IFX	<b>-46</b>	< 0,0001
	CHARM	ADA	-28	bd
	CLASSIC II	ADA	-38	bd
IBDQ - wartość końcowa	ACCENT I	IFX	<b>14</b>	0,015
	CHARM	ADA	17	bd
	CLASSIC II	ADA	16	bd
SF-36 - średnia zmiana	ACCENT I	IFX	<b>3,6*</b>	0,014
			3,1**	0,072

\*komponenta fizyczna \*\* komponenta psychiczna

Populacja chorych z przetokami

W populacji pacjentów z chorobą Crohna ze współistniejącymi przetokami skuteczność infliksymbabu oceniano na podstawie dwóch badań RCT: *Present 1999* oraz *ACCENT II*. Pierwsze z badań prowadzono w indukcyjnej fazie leczenia (18 tygodni), drugie – w fazie podtrzymującej (54 tygodnie). Wielkość ocenianej populacji wyniosła 257 pacjentów. W obu próbach porównywano leczenie infliksymbabu z placebo. Nie odnaleziono badań odnośnie adalimumabu w tej populacji chorych. Oceniana populacja obejmowała pacjentów z co najmniej jedną przetoką w trakcie randomizacji, a głównym punktem końcowym była ocena stopnia rozwoju przetok w trakcie okresu obserwacji. W ocenie skuteczności zastosowano trzy skale: CDAI, IBDQ oraz PDAI. W populacji pacjentów z przetokami prawdopodobieństwo całkowitej lub częściowej redukcji liczby przetok było i.s. wyższe w przypadku stosowania infliksymbabu w porównaniu z placebo. W trakcie leczenia infliksymbabem odnotowano również i.s. poprawę, mierzoną w skali CDAI oraz PDAI. Ponadto zarejestrowano i.s. poprawę stanu chorego oraz jakości życia, mierzonych w skalach CDAI oraz IBDQ.

Tabela 24. Ocena skuteczności infliksymbabu i adalimumabu vs placebo w populacji chorych z przetokami

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Wynik		P	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR	RD
Odpowiedź częściowa*	Present 1999	IFX	<b>2,63 (1,38; 5,00)</b>	<b>0,42 (0,19; 0,64)</b>	0,003	0,002
	ACCENT II	IFX	<b>1,88 (1,23; 2,88)</b>	<b>0,21 (0,08; 0,34)</b>	bd	bd
Odpowiedź całkowita**	Present 1999	IFX	<b>4,25 (1,61; 11,20)</b>	<b>0,42 (0,21; 0,63)</b>	0,003	0,002
	ACCENT II	IFX	<b>1,87 (1,15; 3,04)</b>	<b>0,17 (0,04; 0,29)</b>	bd	bd

\* min. 50% redukcja liczby drożnych przetok \*\* brak drożnych przetok

Tabela 25. Ocena skuteczności infliksymabu i adalimumabu vs placebo w populacji chorych z przetokami

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	MD	p
CDAI – wartość końcowa* / zm. w stos. do wart. wejściowej**	Present 1999	IFX	-56*	0,23
	ACCENT II	IFX	<b>25**</b>	0,004
PDAI - wartość końcowa	Present 1999	IFX	<b>-3</b>	0,05
IBDQ – zm. w stos. do wart. wejściowej	ACCENT II	IFX	<b>5</b>	0,03

Populacja chorych ≤ 18 roku życia

Analizę w populacji 77 chorych w przedziale wiekowym 6-17 lat przeprowadzono na podstawie trzech badań RCT: *Baldassano 2003*, *REACH* oraz *Ruemmele 2009*. W żadnym z badań nie zastosowano porównania z placebo, wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab, z uwzględnieniem różnych schematów dawkowania. Okres obserwacji wyniósł od 12 tygodni (inicjująca faza leczenia) do 60 tygodni (podtrzymująca faza leczenia). Ocenę skuteczności przeprowadzono z zastosowaniem dwóch skal: PCDAI oraz HBI. Jakość życia pacjentów oceniono przy pomocy kwestionariusza IMPACT III. Nie odnaleziono badań oceniających adalimumab w populacji dzieci z chorobą Crohna. Większość pacjentów w fazie podtrzymującej uzyskało remisję oraz odpowiedź na leczenie, mierzoną w skali PCDAI. W fazie indukcyjnej odpowiedź na leczenie wystąpiła u 43 % pacjentów, natomiast remisja u 14%.

Tabela 26. Ocena skuteczności infliksymabu i adalimumabu vs placebo w populacji chorych ≤ 18 rż.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Miara efektu	Wynik
Odpowiedź na leczenie	REACH <sup>1</sup>	IFX	odsetek pacjentów	63,5
	Baldassano 2003 <sup>2</sup>	IFX	%	42,9
Remisja: PCDAI ≤ 10	REACH <sup>3</sup>	IFX	%	55,8
	Baldassano 2003 <sup>4</sup>	IFX	%	14,3
	Reummele 2009 <sup>5</sup>	IFX	%	83,3
PCDAI	REACH	IFX	MD	-33,2
	Baldassano 2003	IFX	procentowa poprawa	13%
IMPACT III	REACH	IFX	MD	26,5
	Baldassano 2003	IFX	MD	26,5
Pogorszenie objawów	Reummele 2009	IFX	%	23,1

1 - redukcja w PCDAI na poziomie min 15 pkt. i łączna liczba punktów PCDAI < 30;

2 - redukcja w PCDAI na poziomie min 10 pkt.;

3 – PCDAI ≤ 10 pkt.;

4 – PCDAI < 10 pkt.;

5 – HBI < 5 pkt.

**Wyniki analizy skuteczności adalimumabu na podstawie wyników z RCT Rutgeerts 2012 (EXTEND)**

W badaniu udział wzięli pacjenci z udokumentowanym owrzodzeniem błony śluzowej potwierdzonym badaniem ileokolonoskopowym. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji oraz odpowiedzi na leczenie oceniano wg skali CDAI. Wyjściowe nasilenie zmian oceniono wg skali CDEIS. Ocenę endoskopowej aktywności choroby Crohna oceniono wg uproszczonej skali zmian endoskopowych SES-CD. Do badania włączono pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Crohna (średnia liczba punktów wg CDAI wyniosła 320). Ilość punktów uzyskanych w skali CDEIS wyniosła 10,3 pkt. a w skali SES-CD 12,6 pkt. w całej populacji. W grupie placebo więcej pacjentów przyjmowała mesalaminę i kortykosteroidy.

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

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

Leczenie adalimumabem wiązało się z i.s. wystąpieniem remisji wg CDAI w porównaniu z placebo zarówno po 12. jak i 52. tyg. obserwacji. Odpowiedź na leczenie wg CDAI (zarówno CDAI 100 jak i CDAI 70) i.s. częściej występowała wśród pacjentów otrzymujących adalimumab po 52 tyg. obserwacji w porównaniu z grupą placebo – Tabela 27.

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono (**bold**)

Tabela 27. Wyniki skuteczności adalimumabu w porównaniu z placebo w badaniu EXTEND

Punkt końcowy	ADA			PLC			RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	p	p
zagojenie śluzówki w tyg. 12	17	62	27,4	8	61	13,1	2,09 (0,98; 4,48) p=0,0580	-
zagojenie śluzówki w tyg. 52	15	62	24,2	0	61	0,0	<b>30,51 (1,87; 498,84)</b> p=0,0165	<b>0,242 (0,135; 0,349)</b> p=0,0000
zagojenie śluzówki (pacjenci z CDEIS ≤ 9 pkt.) w tyg. 12	12	30	40,0	3	24	12,5	<b>3,20 (1,02; 10,06)</b> p=0,0466	<b>0,275 (0,055; 0,495)</b> p=0,0141
zagojenie śluzówki (pacjenci z CDEIS ≤ 9 pkt.) w tyg. 52	9	30	30,0	0	24	0,0	15,32 (0,94; 250,63) p=0,0556	-
zagojenie śluzówki (pacjenci z CDEIS > 9 pkt.) w tyg. 12	5	32	15,6	5	37	13,5	1,16 (0,37; 3,64) p=0,8039	-
zagojenie śluzówki (pacjenci z CDEIS > 9 pkt.) w tyg. 52	6	32	18,8	0	37	0,0	14,97 (0,88; 255,82) p=0,0617	-
remisja CDEIS w tyg. 12	33	64	51,6	18	65	27,7	<b>1,86 (1,18; 2,95)</b> p=0,0079	<b>0,239 (0,075; 0,402)</b> p=0,0043
remisja CDEIS w tyg. 52	18	64	28,1	2	65	3,1	<b>9,14 (2,21; 37,80)</b> p=0,0022	<b>0,250 (0,133; 0,368)</b> p<0,0001
zmniejszenie liczby pkt. CDEIS o > 75% w tyg. 12	19	64	29,7	11	65	16,9	1,75 (0,91; 3,39) p=0,0938	-
zmniejszenie liczby pkt. CDEIS o > 75% w tyg. 52	14	64	21,9	1	65	1,5	<b>14,22 (1,93; 104,98)</b> p=0,0093	<b>0,203 (0,098; 0,309)</b> p=0,0002
remisja wg CDAI w tyg. 12	30	64	46,9	18	65	27,7	<b>1,69 (1,06; 2,71)</b> p=0,0287	<b>0,192 (0,028; 0,355)</b> p=0,0216
remisja wg CDAI w tyg. 52	21	64	32,8	6	65	9,2	<b>3,55 (1,54; 8,23)</b> p=0,0031	<b>0,236 (0,101; 0,371)</b> p=0,0006
odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 100) w tyg. 12	38	64	59	35	65	54	1,10 (0,81; 1,49) p=0,5270	-
odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 100) w tyg. 52	23	64	36	9	65	14	<b>2,60 (1,30; 5,17)</b> p=0,0067	<b>0,221 (0,076; 0,365)</b> p=0,0027
odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 70) w tyg. 12	42	64	66	42	65	65	1,02 (0,79; 1,31) p=0,9042	-
odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 70) w tyg. 52	26	64	41	9	65	14	<b>2,93 (1,49; 5,76)</b> p=0,0018	<b>0,268 (0,121; 0,415)</b> p=0,0003

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **Wyniki analizy bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu na podstawie wyników RCT włączonych do raportu NICE (Dretzke 2011) oraz na podstawie RCT Ruemmele 2009**

Na podstawie analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, że częstość działań niepożądanych była porównywalna między infliksymabem i adalimumabem. Obie interwencje charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa zbliżony do wyników uzyskanych w grupach placebo.

Jedynie przypadki gruźlicy oraz zespołu rzekomotocznego wystąpiły w grupach leczonych infliksymabem i adalimumabem. Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania nieznacznie częściej występowały w populacji otrzymujących placebo, natomiast zdarzenia związane z podaniem leku – w grupach leczonych infliksymabem i adalimumabem – tabela 28.

Działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania obejmowały pogorszenie objawów choroby, infekcje oraz zaparcia. Do ciężkich przypadków infekcji zaliczano sepsę, zapalenie okrężnicy, ropień i zapalenie płuc. Reakcje związane z podaniem leku to: uczucie pieczenia, wysypka, ból, podrażnienie, świąd, ból w klatce piersiowej, za-czerwienienie, zawroty głowy, duszność, podrażnienie miejsca iniekcji oraz nudności.

#### **Wyniki analizy bezpieczeństwa adalimumabu na podstawie wyników z RCT Rutgeerts 2012 (EXTEND)**

W trakcie fazy indukcyjnej 67% pacjentów doświadczało przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, z czego zakażenia należały do najczęściej występujących (19 %). Podczas fazy podtrzymującej w grupie pacjentów otrzymujących adalimumab i.s. częściej występowały zdarzenia niepożądane dotyczące zakażeń w porównaniu z grupą placebo. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie tej fazy badania nie odnotowano i.s. różnic pomiędzy grupami – tabela 29.

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono (**bold**)

Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa na podstawie wyników badań pierwotnych włączonych do raportu NICE oraz na podstawie badania Ruemmele 2009

Badanie/okres obserwacji			Zgony			Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania			Ciężkie infekcje			Gruźlica		
			EKS	PLA	RR (95% CI)	EKS	PLA	RR (95% CI)	EKS	PLA	RR (95% CI)	EKS	PLA	RR (95% CI)
Infliksymab	Baldassano 2003	12 tyg. (I,D)	ND	ND	ND	NR	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	REACH	54 tyg. (P,D)	0,00%	ND	ND	10,71%	ND	ND	8,04%	ND	ND	ND	ND	ND
	Ruemmele 2009	60 tyg. (D)	ND	ND	ND	NR	ND	ND	NR	NR	ND	NR	NR	ND
	Present 1999	18 tyg. (I,F)	0,00%	0,00%	ND	1,59%	0,00%	1,50 (0,06; 35,80)	4,76%	0,00%	3,50 (0,19; 65,72)	ND	ND	ND
	ACCENT II	54 tyg. (P,F)	0,00%	0,00%	ND	3,62%	8,33%	0,43 (0,16; 1,20)	2,90%	6,25%	ND	ND	ND	ND
	Targan 1997	4-16 tyg. (I)	NR	NR	ND	2,41%	0,00%	1,55 (0,08; 31,22)	1,20%	4,00%	0,30 (0,02; 4,64)	ND	ND	ND
	ACCENT I	54 tyg. (P)	0,78%	0,00%	3,43 (0,18; 66,02)	11,69%	2,66%	<b>4,39 (1,77; 10,89)</b>	3,64%	4,26%	0,85 (0,36; 2,00)	0,26%	0,00%	1,47 (0,06; 35,89)
	Rutgeerts 1999	48 tyg. (P)	0,00%	2,78%	0,32 (0,01; 7,71)	16,22%	0,00%	12,66 (0,74; 216,78)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Adalimumab	CLASSIC I	4 tyg. (I)	0,00%	0,00%	ND	0,89%	2,70%	0,33 (0,05; 2,29)	0,89%	0,00%	1,66 (0,08; 34,18)	0,00%	0,00%	ND
	GAIN	4 tyg. (I)	0,00%	0,00%	ND	1,26%	2,41%	0,52 (0,10; 2,81)	0,00%	2,41%	0,12 (0,01; 2,14)	0,00%	0,00%	ND
	CHARM	4 tyg. (I)	0,12%	ND	ND	6,32%	ND	ND	1,71%	ND	ND	0,00%	ND	ND
	CHARM	56 tyg. (P)	0,00%	0,00%	ND	5,80%	13,41%	<b>0,43 (0,27; 0,69)</b>	2,71%	3,45%	0,79 (0,34; 1,79)	0,39%	0,00%	2,53 (0,12; 52,49)
	CLASSIC II	56 tyg. (P)	0,00%	0,00%	ND	5,41%	11,11%	0,49 (0,07; 3,18)	0,00%	0,00%	ND	0,00%	0,00%	ND
	CLASSIC II (open)	56 tyg.	0,00%	ND	ND	17,65%	ND	ND	4,07%	ND	ND	ND	ND	ND



Badanie/okres obserwacji			Nowotwór			Toczeń (zespół rzekomotoczniowy)			Choroby demielinizacyjne			Reakcje związane z podaniem leku		
			EKS	PLA	RR (95% CI)	EKS	PLA	RR (95% CI)	EKS	PLA	RR (95% CI)	EKS	PLA	RR (95% CI)
Infliksymab	Baldassano 2003	12 tyg. (I,D)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,00%	ND	ND
	Ruemmele 2009	60 tyg. (D)	0,00%	ND	ND	0,00%	ND	ND	0,00%	ND	ND	16,96 %	ND	ND
	REACH	54 tyg. (P,D)	NR	NR	ND	NR	NR	ND	NR	NR	ND	ND	ND	ND
	Present 1999	18 tyg. (I,F)	1,79%	ND	ND	ND	ND	ND	0,00%	0,00%	ND	6,35%	0,00%	4,50 (0,25; 81,03)
	ACCENT II	54 tyg. (P,F)	0,00%	0,00%	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	15,94 %	16,67 %	ND
	Targan 1997	4-16 tyg. (I)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2,41%	0,00%	1,55 (0,08; 31,22)
	ACCENT I	54 tyg. (P)	1,04%	1,06%	0,98 (0,18; 5,28)	0,52%	0,00%	2,45 (0,12; 50,74)	ND	ND	ND	20,78 %	9,04%	<b>2,30 (1,40; 3,76)</b>
	Rutgeerts 1999	48 tyg. (P)	0,00%	2,78%	0,32 (0,01; 7,71)	2,70%	0,00%	2,92 (0,12; 69,43)	ND	ND	ND	2,70%	0,00%	2,92 (0,12; 69,43)
Adalimumab	CLASSIC I	4 tyg. (I)	0,00%	0,00%	ND	0,00%	0,00%	ND	ND	ND	29,33 %	16,22 %	<b>1,81 (1,04; 3,15)</b>	
	GAIN	4 tyg. (I)	0,00%	0,00%	ND	0,00%	0,00%	ND	ND	ND	10,69 %	10,24 %	1,04 (0,55; 1,97)	
	CHARM	4 tyg. (I)	0,00%	ND	ND	ND	ND	ND	0,12%	ND	ND	13,00 %	ND	ND
	CHARM	56 tyg. (P)	0,00%	0,38%	0,17 (0,01; 4,12)	ND	ND	ND	0,00%	0,00%	ND	15,47 %	3,45%	<b>4,49 (2,29; 8,79)</b>
	CLASSIC II	56 tyg. (P)	0,00%	5,56%	0,17 (0,01; 3,90)	0,00%	0,00%	ND	0,00%	0,00%	ND	2,70%	11,11 %	0,24 (0,02; 2,51)
	CLASSIC II (open)	56 tyg.	0,00%	ND	ND	0,00%	ND	ND	0,00%	ND	ND	11,76 %	ND	ND

P - faza podtrzymująca, I - faza indukcyjna, open - faza otwarta, F - obecność przetok (ang, fistulising), D - populacja dzieci

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie fazy indukcyjnej (open-label) i podtrzymującej (double-blind) podczas badania EXTEND

Zdarzenie niepożądane	Faza indukcyjna (open-label)		Faza podtrzymująca (double-blind)				ADA 40 mg co 2 tyg vs placebo	
	ADA160/80 mg w tyg. 0/2 (N = 135)		ADA 40 mg co 2 tyg. (N = 64)		placebo (N = 65)			
	n	%	n	%	n	%	RR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	90	66,7	61	95,3	55	84,6	1,13 (1,00; 1,27) p=0,0462	-
Zdarzenie niepożądane mające prawdopodobnie związek z leczeniem	43	31,9	27	42,2	21	32,3	1,31 (0,83; 2,06) p=0,2493	-
Poważne zdarzenia niepożądane	3	2,2	4	6,3	5	7,7	0,81 (0,23; 2,89) p=0,7484	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	2	1,5	7	10,9	5	7,7	1,42 (0,48; 4,25) p=0,5285	-
Zdarzenia niepożądane dot. zakażeń i zarażeń	26	19,3	35	<b>54,7</b>	22	<b>33,8</b>	<b>1,62 (1,08; 2,43) p=0,0207</b>	<b>0,208 (0,041; 0,376) p=0,0148</b>
Poważne zdarzenia niepożądane dot. zakażeń i zarażeń	1	0,7	0	0,0	0	0,0	-	-
Ból w miejscu podania	5	3,7	0	0,0	1	1,5	0,34 (0,01; 8,16) p=0,5046	-
Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)	0	0,0	1	1,6	1	1,5	1,02 (0,06; 15,89) p=0,9912	-
Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami wątroby	1	0,7	1	1,6	2	3,1	0,51 (0,05; 5,46) p=0,5761	-
Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami układu krwiotwórczego	0	0,0	1	1,6	0	0,0	3,05 (0,13; 73,42) p=0,4927	-
<b>Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się u ≥ 10 % pacjentów</b>								
Choroba Crohna	5	3,7	17	26,6	23	35,4	0,75 (0,44; 1,27) p=0,2828	-
Zapalenie nosogardzieli	12	8,9	9	14,1	8	12,3	1,14 (0,47; 2,78) p=0,7685	-
Ból głowy	14	10,4	9	14,1	6	9,2	1,52 (0,58; 4,03) p=0,3968	-

Zdarzenie niepożądane	Faza indukcyjna (open-label)		Faza podtrzymująca (double-blind)				ADA 40 mg co 2 tyg vs placebo	
	ADA160/80 mg w tyg. 0/2 (N = 135)		ADA 40 mg co 2 tyg. (N = 64)		placebo (N = 65)			
	n	%	n	%	n	%	RR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
<b>Ból brzucha</b>	5	3,7	8	12,5	6	9,2	1,35 (0,50; 3,68) p=0,5526	-
<b>Ból stawów</b>	6	4,4	7	10,9	4	6,2	1,78 (0,55; 5,78) p=0,3390	-
<b>Zmęczenie</b>	2	1,5	7	10,9	2	3,1	3,55 (0,77; 16,47) p=0,1049	-
<b>Nudności</b>	7	5,2	5	7,8	3	4,6	1,69 (0,42; 6,79) p=0,4577	-

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Remicade

Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych 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 30. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu preparatu Remicade na rynek

Układ/narząd	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 $< 1/1\ 000$ )	Częstość nieznana
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes). typu B.	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza).	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami,	

Układ/narząd	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 $< 1/1\ 000$ )	Częstość nieznaną
				listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>				Chłoniak, chłoniak niezziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka.	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego).
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza.	Agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa.	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowicza.	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		Depresja, bezsenność.	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.	Apatia.	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja	Napad padaczkowy, neuropatia.	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	

Układ/narząd	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznaną
				Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wielogniskowa neuropatia ruchowa).	
<b>Zaburzenia oka</b>		Zapalenie spojówek	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień.	Wewnętrzne zapalenie oka	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji
<b>Zaburzenia serca</b>		Tachykardia, kołatania serca.	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia	Sinica, wysięk osierdziowy	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń.	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok.	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bóle brzucha, nudności	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie.	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką	Niewydolność wątroby.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry,	Wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry.	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyraczność	

Układ/narząd	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 $< 1/1\ 000$ )	Częstość nieznaną
		wyprysk, łysienie.			
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.			
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Zakażenie układu moczowego	Odmiedniczkowe zapalenie nerek.		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			Zapalenie pochwy		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Reakcje związane z infuzją, ból.	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.	Zaburzenia procesów gojenia.	Zmiany ziarniniakowe	
<b>Badania diagnostyczne</b>			Dodatnie autoprzeciwiła.	Nieprawidłowy układ dopełniacza.	



#### 4. Ocena analizy ekonomicznej

##### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 31. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów stosowania infliksymabu (Remicade®) w porównaniu z adalimumabem w ramach programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.

##### Technika analityczna

Zastosowano technikę minimalizacji kosztów

##### Porównywane interwencje

W ramach analizy porównywano Infliksymab (Remicade®) z adalimumabem, stosowanych w programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji osób dorosłych.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto 1-letni horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Ze względu na długość horyzontu czasowego analizy (1 rok) nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

**Koszty**

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- Koszt nabycia substancji czynnych na podstawie wyceny punktowej przedstawionej w Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych
- Inne koszty realizacji programu zdrowotnego
  - Koszt podawania leku: infliksymbab w trybie hospitalizacji, adalimumab w trybie ambulatoryjnym
  - Koszt diagnostyki w programie (ryczałt roczny)
  - Koszt kwalifikacji do programu- wizyta w trybie ambulatoryjnym
  - Koszt oceny wyników leczenia po terapii inicjującej- wizyta w trybie ambulatoryjnym

**Tabela 32. Koszt nabycia infliksymbabu – wariant bez RSS i wariant z RSS**

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

Koszty obliczane były na podstawie Zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 roku. W analizie minimalizacji kosztów założono, że wycena leku odpowiada urzędowej cenie zbytu i jest równa cenie hurtowej brutto (zerowa marża hurtownika).

Obliczając koszt infliksymbabu założono, że masa statystycznego pacjenta wynosi [REDACTED]. Jest to średnia masa pacjenta na podstawie rejestru osób z chorobą Crohna leczoną infliksymbabem w wieku powyżej 18 lat.

**Model**

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

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

„Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie jest jednak uzasadnione w kontekście wyników przeprowadzonej analizy klinicznej.”

„Pominięto koszty inne niż związane z realizacją programu, z uwagi na taką samą skuteczność leczenia infliksymbabem i adalimumabem. Nie przeprowadzono analizy z perspektywy pacjenta z uwagi na braku kosztów związanych z realizacją programu obciążających pacjenta.”

„Koszt terapii infliksymbabem jest zależny od masy ciała pacjenta, dlatego istnienie obu opcji terapeutycznych przy jednakowej skuteczności pozwala na wybór terapii bardziej opłacalnej u pacjentów z masą ciała znacznie odbiegającą od masy ciała statystycznego pacjenta.”

**Walidacja**

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

**Analiza wrażliwości**

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla:

- Obliczenia kosztu nabycia leku na podstawie zużytych fiolek infliksymbabu.

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Kryteria włączenia do programu z opisu programu: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia” „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.” Analiza minimalizacji kosztów: „Populację docelową stanowią dorośli pacjenci kwalifikujący się do programu zdrowotnego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. Program zdrowotny leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna przewiduje leczenie dzieci tylko za pomocą infliksymbabu, z tego względu nie oceniono kosztów programu zdrowotnego w tej populacji chorych”
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Analiza minimalizacji kosztów: „Przyjęto założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie infl ksymbabu i adalimumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej”
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza minimalizacji kosztów: „Przyjęto perspektywę płatnika publicznego ze względu na brak kosztów leczenia ponoszonych przez pacjenta”
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Analiza kliniczna- Wnioski „Oba leki wykazują podobną skuteczność kliniczną”
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analiza minimalizacji kosztów: „Wyliczenia przeprowadzono dla rocznego horyzontu czasowego, co jest zgodne z długością trwania badań klinicznych a także z założeniami programu zdrowotnego.” Program leczenia: Infl ksymbab- terapia indukcyjna 6 tygodni; „Leczenie podtrzymujące infl ksymbabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.”
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Brak

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak

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

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)<sup>4</sup>

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

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

##### Walidacja modelu

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

Cena infliksymabu w analizie minimalizacji kosztów została przyjęta na podstawie Zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 roku i odpowiada urzędowej cenie zbytu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r., natomiast cena adalimumab przyjęta na podstawie Zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 roku wynosi 51,875 PLN/mg i różni się nieznacznie od urzędowej ceny zbytu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. wynoszącej 51,948 PLN/mg. W CMA przyjęto założenie dotyczące cen: „urzędowa cena zbytu i jest równa cenie hurtowej brutto (zerowa marża hurtownika)”.

##### Ograniczenie

W analizie wrażliwości nie testowano masy ciała, jest to istotny parametr w sytuacji gdy koszt terapii infliksymabem jest zależny od masy ciała pacjenta. Warto byłoby ustalić przy jakiej masie ciała terapia infliksymabem staje się terapią droższą od adalimumabu.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - scenariusz podstawowy





#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej



### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

#### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

##### **Cel analizy według wnioskodawcy**

Ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem ze środków publicznych infliksymbabu (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, w ramach programu lekowego oraz analiza wydatków płatnika publicznego wynikających z rozszerzenia kryteriów włączenia do programu o umiarkowaną postać choroby.

##### **Populacja i wielkość sprzedaży**

Populację docelową w analizie wpływu na budżet zdefiniowano, jako pacjentów w wieku powyżej 7 roku życia z ciężką postacią choroby Crohna, spełniający kryteria włączenia do obowiązującego programu oraz pacjenci powyżej 6 roku życia z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna, spełniający kryteria włączenia do projektu rozszerzenia programu.

Liczbę pacjentów w programie w latach 2010 – 2011 podano zgodnie z danymi producenta, z czego 70% pacjentów leczonych było infliksymbabem. Wg danych NICE udział umiarkowanej postaci w całkowitej liczbie przypadków choroby Leśniowskiego-Crohna wynosi 20% i jest równa udziałowi postaci ciężkiej. Na tej podstawie przyjęto, że liczba pacjentów w programie z postacią umiarkowaną choroby po pierwszym roku osiągnie 50% liczby pacjentów, a po dwóch latach będzie równa liczbie pacjentów z postacią ciężką. Podobnie jak w przypadku scenariusza istniejącego, liczba pacjentów w rozszerzonym programie terapeutycznym będzie rosła w zmiennym tempie, w zależności od przyjętego wariantu – podstawowego, minimalnego lub maksymalnego.

##### **Perspektywa**

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

##### **Horyzont czasowy**

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji, począwszy od roku 2013.

##### **Kluczowe założenia**

W analizie oszacowano wydatki związane z prowadzeniem programu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w dwóch wariantach:

- scenariusz istniejący – utrzymanie programu w obecnie obowiązującym kształcie;
- scenariusz nowy – rozszerzenie populacji o pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, zgodnie z projektem programu.

W obu scenariuszach wyodrębniono trzy warianty oszacowania kosztów, zakładające



**Koszty**

Szacowano następujące kategorie kosztów związanych z prowadzeniem programu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna: koszty nabycia substancji czynnych, koszty podania leku, koszty diagnostyki, koszty kwalifikacji do programu oraz koszty oceny wyników leczenia po terapii inicjującej.

Koszt nabycia leków oszacowano na podstawie wyceny punktowej przedstawionej w Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych.

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z programem terapeutycznym. W przypadku infliksymabu przyjęto, że średnia masa ciała pacjenta wynosi [REDAKTOWANO] na podstawie danych z Rejestru Crohna dostarczonych przez producenta.

Przyjęto, że infliksymab jest podawany w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu; adalimumab – w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu. Koszty diagnostyki oszacowano na podstawie Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach terapeutycznych.

Przyjęto, że kwalifikacja do programu odbywa się w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu. Analogicznie oszacowano koszty związane z oceną wyników leczenia po terapii inicjującej.

W oszacowaniu rocznych kosztów leczenia pacjentów w ramach programu założono, że 40% pacjentów uzyskuje remisję po terapii inicjującej, a zatem 60% pacjentów kontynuuje leczenie do 12 miesięcy. Założenia oparto na badaniach klinicznych CHARM (adalimumab), Rutgeers 1999 i ACCENT I (infliksymab).

**Tabela 37. Dawkowanie infliksymabu i adalimumambu podczas rocznej terapii w ramach programu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna, w przeliczeniu na 1 pacjenta**

	Infliksymab	Adalimumab
<b>Dawkowanie w fazie inicjującej</b>	0., 2., 6. tydzień: 5 mg/kg mc.	0. tydzień: 160 mg, 2. tydzień: 80 mg, 4., 6., 8., 10., 12. tydzień: 40 mg
<b>Dawkowanie w fazie podtrzymującej</b>	5 mg/kg mc. co 8 tygodni leczenie przez maksymalnie 12 miesiące od pierwszej dawki	40 mg co 2 tygodnie leczenie przez maksymalnie 12 miesiące od pierwszej dawki
<b>Liczba dawek leku/rok</b>	8	26
<b>Zużycie leku/rok</b>	[REDAKTOWANO]	1 200 mg

**Tabela 38. Roczny koszt leczenia infliksymabem i adalimumabem (koszt nabycia substancji czynnych) w ramach programu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna, w przeliczeniu na 1 pacjenta**

Interwencja	Wycena punktowa 1 mg leku [pkt]	Koszt 1 mg [zł]*	Roczny koszt terapii inicjującej [zł]	Roczny koszt terapii podtrzymującej [zł]
<b>Infliksymab</b>	2,1138	21,138	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
<b>Adalimumab</b>	5,1875	51,875	22 825	39 425

**Analiza wrażliwości**

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]



## Ograniczenia według wnioskodawcy



## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Istnieją rozbieżności w liczebności populacji. Według danych producenta zamieszczonych w uzupełnieniu do raportu (z września 2012) liczba chorych, u których IFX jest obecnie stosowany w leczeniu chLC to [REDACTED] (rocznie). Natomiast w analizie wpływu na system ochrony zdrowia (z kwietnia 2012) liczba pacjentów z chLC leczonych IFX w 2011 roku wyniosła [REDACTED]
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	Na podstawie komunikatu DGL NFZ z dnia 15.03.2012, koszt refundacji infl ksymbabu w ramach programów terapeutycznych w 2011 r. wyniósł 14 76 1400, natomiast w BIA koszt infliksymbabu w ocenianym programie w scenariuszu istniejącym został oszacowany na [REDACTED] <a href="http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&amp;dzialnr=2&amp;artnr=4835">http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&amp;dzialnr=2&amp;artnr=4835</a>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak





[Redacted]		

**Scenariusz istniejący z RSS**

[Redacted]

[Redacted]

**Tabela 44. Koszty realizacji programu leczenia ChLC - scenariusz istniejący z RSS**

[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		

**Scenariusz nowy z RSS**

[Redacted]

[Redacted]

**Tabela 45. Koszty realizacji programu leczenia ChLC - scenariusz nowy z RSS**

[Redacted]		



[Redacted]		
[Redacted]		

**Wydatki inkrementalne z RSS (scenariusz istniejący z RSS vs scenariusz nowy z RSS)**

[Redacted]		
------------	--	--

**Tabela 46. Koszty realizacji programu leczenia ChLC z RSS – wydatki inkrementalne**

[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		

**Wydatki inkrementalne (scenariusz nowy z RSS vs scenariusz istniejący bez RSS)**

[Redacted]		
------------	--	--

**Tabela 47. Koszty realizacji programu leczenia ChLC z RSS lub bez RSS – wydatki inkrementalne**

[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		

5.3.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy

**Scenariusz istniejący bez RSS**

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

Tabela 48. Koszty realizacji programu leczenia ChLC - scenariusz istniejący bez RSS

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

**Scenariusz nowy bez RSS**

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 49. Koszty realizacji programu leczenia ChLC - scenariusz nowy bez RSS

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

**Wydatki inkrementalne bez RSS (scenariusz istniejący bez RSS vs scenariusz nowy bez RSS)**

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 50. Koszty realizacji programu leczenia ChLC bez RSS – wydatki inkrementalne

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

**Scenariusz istniejący z RSS**

[Redacted text]

**Tabela 51. Koszty realizacji programu leczenia ChLC - scenariusz istniejący z RSS**

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

**Scenariusz nowy z RSS**

[Redacted text]

**Tabela 52. Koszty realizacji programu leczenia ChLC - scenariusz nowy z RSS**

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

Wydatki inkrementalne z RSS (scenariusz istniejący z RSS vs scenariusz nowy z RSS)

[Redacted text]

**Tabela 53. Koszty realizacji programu leczenia ChLC z RSS – wydatki inkrementalne**

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

**5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet**

Analiza wpływu na budżet wykazała, że:

[Redacted text]

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

**Tabela 54. Inkrementalne koszty programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna – dla porównania scenariuszy nowych ze scenariuszem obecnym**

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

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Można rozważyć wydłużenie leczenia podtrzymującego powyżej 1 roku- np. do dwóch lat (ewentualnie w wybranych grupach pacjentów o ciężkim przebiegu choroby).

W przedstawionym dokumencie, brak jest warunków kontynuacji leczenia u dorosłych, które powinny być oznakowane jako pkt 2.2 z tego powodu kryteriów tych nie można ocenić, a zgodnie z przedstawionym dokumentem leczenie mogłoby być kontynuowane przez kolejnych 10 miesięcy, nawet gdyby nie było odpowiedzi na leczenie indukcyjne. Takie postępowanie to, oczywiście marnotrawienie publicznych pieniędzy. Brak ten powinien być bezwzględnie uzupełniony. W punkcie dot. leczenia podtrzymującego u dzieci (pkt 1.2) zdanie „odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 pkt” oznacza, że dziecko, które na początku leczenia miało w skali PCDAI 51 pkt, a po leczeniu indukcyjnym 30 pkt leczone dalej być nie może, gdyż nie spełnia warunku drugiego, mimo, że odpowiedź kliniczna jest znacząco pozytywna i terapia powinna być kontynuowana. Definicja odpowiedzi klinicznej jest zgodna ze stosowaną w piśmiennictwie, do oceny np. badań klinicznych. W warunkach polskich, gdy urzędnicy NFZ kierują się ślepo zapisami programów mogą uniemożliwić dalsze leczenie.

Program nie uwzględnia też faktu, że u części chorych leczenie przez rok jest niewystarczające. W myśl programu, nawet u tych chorych, u których zaprzestanie leczenia wiązało się z zaostrzeniem terapię trzeba przerwać po roku, aby wznowić ją po 16 tygodniach przerwy, zaczynając ponownie od terapii indukcyjnej. Nie jest to metoda stosowana w świecie, aczkolwiek pytanie kiedy należy przerwać terapię biologiczną jest nadal pytaniem otwartym.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

### Założenia analizy racjonalizacyjnej

[REDACTED]
------------

Tabela 55. Zestawienie obecnych i nowych cen analizowanych produktów leczniczych w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy

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

## Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Tabela 56. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

## 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 57. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Prescrire (Francja) 2012 [29]	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	<p>Leczenie ChLC jest objawowe. Zależnie od indywidualnego przypadku może to być leczenie przetok, zmniejszenie częstości biegunek, bólów brzucha itp. Leczenie podtrzymujące ma na celu utrzymanie remisji choroby.</p> <p>Terapia za pomocą przeciwciał anti-TNF-alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, u pacjentów z przetokami, należy zastosować infliksymbab,</li> <li>w przypadku gdy leczenie immunosupresyjne jest przydatne, infliksymbab może być alternatywą dla azatiopryny, leki różnią się profilem działań niepożądanych,</li> <li>u dzieci korzyść ze stosowania infl ksymbabu jest niepewna. Podobnie jak u dorosłych wydaje się on być „ostatnią deską ratunku”,</li> <li>adalimumab ma niewielką przewagę nad infliksymbabem w odniesieniu do podania, jednakże tylko w przypadku choroby bez przetok,</li> <li>przeciwciała anti-TNF-alfa często wywołują poważne działania niepożądane, w szczególności immunosupresyjne. Ich stosowanie zwiększa ryzyko poważnych chorób zakaźnych, w tym gruźlicy, zapalenia płuc, legionelloza, nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B, a także grzybic,</li> <li>do innych działań niepożądanych należą: zaburzenia trawienia, reakcje nadwrażliwości, zaburzenia hematologiczne, choroby autoimmunologiczne (np. toczeń), zaostrzenia</li> </ul>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<p>niewydolności serca, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie węzłów chłonnych, martwica naskórka,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała anti-TNF-alfa zwiększają częstość występowania nowotworów (chłoniaka), pogarszają choroby demielinizacyjne takie jak stwardnienie rozsiane,</li> <li>• oprócz typowych dla anti-TNF-alfa efektów ubocznych, przyjmujący infliksymab narażeni są na owrzodzenia skóry i ostre lub opóźnione reakcje związane z infuzją. Reakcje te są główną przyczyną przerwania leczenia infliksymabem. Zgłaszano również ciężkie zapalenie wątroby. Powstawanie przeciwciał przeciw infliksymabowi wiąże się ze skróceniem odpowiedzi terapeutycznej i wzrostem częstości występowania reakcji nadwrażliwości,</li> <li>• infliksymabu nie można stosować u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA),</li> <li>• u dzieci niektóre działania niepożądane inflksymabu są częstsze niż u dorosłych: reakcje podczas infuzji, infekcje, niedokrwistość, złamania kości. Przypadki chłoniaków T-komórkowych, często śmiertelnych, występowały częściej u młodzieży. Niektóre ciężkie działania niepożądane anti-TNF-alfa u dzieci są nadal słabo poznane: śmierć, nowotwory, choroby neurologiczne, układu pokarmowego, wątroby i dróg żółciowych, hematologiczne,</li> <li>• oprócz typowych dla anti-TNF-alfa efektów ubocznych, przyjmujący adalimumab narażeni są na reakcje w miejscu wstrzyknięcia, powstawanie przeciwciał przeciw adalimumabowi, zatorowość płucną, wysięk opłucnowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, a także u niektórych pacjentów zapalenie uchyłków. Reaktywację zapalenie wątroby typu B obserwowano u niektórych pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B.</li> </ul>
<p><b>ACG (USA) 2009 [21]</b></p>	<p>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna</p>	<p>Leczenie ChLC zależy od umiejscowienia choroby, stopnia ciężkości oraz komplikacji choroby. Podejścia terapeutyczne są indywidualnie w zależności od objawów i poziomu tolerancji interwencji medycznej. Obecne metody terapeutyczne należy rozważyć w sposób sekwencyjny od leczenia "choroby ostrej" lub "indukcji remisji klinicznej", a następnie do "utrzymywania odpowiedzi / remisji". Metody chirurgiczne są uzasadnione w przypadku pojawienia się zmian nowotworowych / przednowotworowych, ropnych powikłań lub medycznie trudnych przypadków ChLC. Leki przeciwbólowe należy unikać z wyjątkiem okresu okołoperacyjnego, ze względu na możliwość zwiększonej tolerancji i nadużyć w przypadku przewlekłej ChLC.</p> <p>Farmakoterapia ChLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• łagodna do umiarkowanej aktywności choroby – w badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej zgłaszano poprawę stanu zdrowia w górnym odcinku przewodu pokarmowego po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej i innych systemowo aktywnych terapii, takich jak: systemowe kortykosteroidy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol.</li> <li>• umiarkowana do ciężkiej aktywności choroby – przeciwciała monoklonalne anti-TNF-alfa: infliksymab, adalimumab oraz certolizumab pegol, są skuteczne w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej ChLC u pacjentów, którzy nie reagowali na leczenie kortykosteroidami lub leczenie immunosupresyjne. Monoterapia infliksymabem lub terapia infliksymab + azatiopryna są skuteczniejsze niż monoterapia azatiopryną w leczeniu pacjentów z umiarkowaną lub ciężką ChLC, którzy nie reagowali na terapię pierwszej linii mesalaminą i / lub kortykosteroidami. infliksymab adalimumab i certolizumab pegol można stosować jako alternatywy do steroidoterapii u wybranych pacjentów, u których gl kortykosteroidy są przeciwwskazane lub nie pożądane.</li> <li>• ciężka do bardzo ciężkiej aktywności choroby – stosowanie tradycyjnych steroidów doustnych lub anti-TNF (infliksymab lub adalimumab). <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie podtrzymujące – podtrzymanie za pomocą inflksymabu, adalimumabu oraz certolizumabu pegol jest efektywne. Monoterapia infliksymabem lub terapia infliksymab + azatiopryna są skuteczniejsze niż monoterapia azatiopryną w leczeniu pacjentów z ChLC.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>CAG (Kanada) 2009 [38]</b></p>	<p>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna</p>	<p><u>Terapia indukcyjna</u></p> <p>Terapia biologiczna infliksymabem, adalimumabem lub certolizumabem jest klinicznie skuteczna w indukcji remisji u pacjentów, którzy wykazują objawy ChLC pomimo konwencjonalnego leczenia (leki immunosupresyjne – purynowe antymetabolity / metotreksat i / lub kortykosteroidy).</p> <p>W wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym RCT porównano skuteczność pojedynczego wlewu inflksymabu z placebo u 108 pacjentów z chorobą ChLC u dorosłych z umiarkowaną i ciężką aktywnością choroby. Cztery tygodnie po wlewie, zaobserwowano kliniczną odpowiedź u: 81% pacjentów przyjmujących 5 mg / kg inflksymabu (22 z 27 pacjentów), 50% pacjentów przyjmujących 10 mg / kg inflksymabu (14 z 28 pacjentów) i u 64% pacjentów przyjmujących 20 mg / kg inflksymabu (18 z 28 pacjentów), w porównaniu z 17% pacjentów przyjmujących placebo (4 z 24 pacjentów). Podobne wyniki uzyskano w badaniu ACCENT I – u 335 z 573 pacjentów (58%) uzyskano odpowiedź kliniczną w dwa tygodnie po otrzymaniu pojedynczej infuzji inflksymabu.</p> <p>W ChLC rekomendowana dawka infliksymabu w ramach leczenia indukcyjnego wynosi 5 mg / kg (dożylnie) w 0, 2 i 6 tygodniu. Pojedynczej dawki infliksymabu w leczeniu indukcyjnym nie są zalecane.</p> <p><u>Terapia podtrzymująca</u></p> <p>U pacjentów, którzy odpowiedzieli na schemat leczenia indukcyjnego, leczenie podtrzymujące inflksymabem (5 mg / kg, co osiem tygodni), adalimumabem (40 mg podskórnie, co dwa tygodnie)</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<p>lub certolizumabem (400 mg podskórnie, co cztery tygodnie) wykazuje utrzymywanie remisji choroby.</p> <p>W badaniu ACCENT I, wszyscy pacjenci, którzy początkowo otrzymywali dawkę indukcyjną 5 mg / kg infliksymabu raz na tydzień następnie otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 10 mg / kg. Komparatorem było placebo. W 30. tygodniu badania pacjenci w grupie leczenia infliksymabem mieli wyższy odsetek remisji podtrzymania (41,8%) niż w grupie placebo (21%). Długoterminowe analizy wykazały, że średni czas do utraty odpowiedzi na jedną indukcję dawki w grupie placebo wyniósł 19 tygodni. Natomiast u pacjentów otrzymujących 5 mg / kg lub 10 mg / kg w ramach terapii podtrzymującej infliksymab obserwuje się utrzymanie reakcji na leczenie w medianie czasu wynoszącej 38 tygodni (P= 0,002) i ponad 54 tygodni (P = 0,0002), odpowiednio.</p> <p>W badaniu REACH z udziałem dzieci (n = 104) wszystkich pacjentów, którzy otrzymali trzy dawki infl ksymbabu w ramach indukcji, losowo przydzielono do terapii podtrzymującej infliksymabem (5 mg / kg) podawanej co 8 lub 12-tygodni. Po 54 tygodniach obserwacji, 33 z 52 (63,5%) oraz 29 z 52 (55,8%) pacjentów otrzymujących infliksymab co osiem tygodni miało odpowiedź kliniczną i było w remisji klinicznej, w porównaniu do 17 z 51 (33,3%) i 12 z 51 (23,5%) pacjentów otrzymujących lek co 12 tygodni (p = 0,002 i P &lt;0,001).</p> <p>W przypadku uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie podtrzymujące infl ksymbabem można przyjąć dwa rozwiązania: skrócenie przerwy między dawkowaniem infliksymabu, lub zwiększenie dawki do 10 mg / kg.</p>
<p><b>ECCO (Europa) 2009 [10]</b></p>	<p>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna</p>	<p>Infliksymab (Remicade®) i adalimumab (Humira®) to przeciwciała monoklonalne IgG1 anti-TNF z silnym przeciwzapalnym działaniem, prawdopodobnie związanym z procesem apoptozy komórek zapalnych. Certolizumab pegol (Cimzia®) jest pegylovanym anti-TNF Fab-przeciwciałem ze sprawdzoną skutecznością kliniczną pomimo braku efektów proapoptotycznych. Liczne badania kontrolowane wykazały skuteczność ww. przeciwciał anti-TNF w leczeniu aktywnej choroby Crohna. Terapia anti-TNF jest skuteczna w aktywnej zapalnej ChLC, natomiast powinno się ją stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłymi objawami.</p> <p>Skuteczność terapii indukcyjnej anti-TNF-alfa (infl ksymbab) w powodującej zapalenia ChLC:</p> <p>W wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu z udziałem 108 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC opornych na leczenie kortykosteroidami i / lub immunomodulatorami, wykazano wysoki wskaźnik (81%) odpowiedź na leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg w 4 tygodniu obserwacji w porównaniu z mniejszą odpowiedzią (17%) w grupie otrzymującej placebo (NNT=1.6).</p> <p>W dużej próbie klinicznej z Uniwersytetu w Leuven, u 89% pacjentów osiągnięto odpowiedź po leczeniu indukcyjnym z zastosowaniem infliksymabu. Wczesne leczenie infliksymabem było również porównane z tradycyjnym podejściem (sterydy+ immunomodulatory). 130 negatywnie reagujących na leki steroidowe pacjentów z ChLC było losowo przydzielanych do grupy przyjmującej terapię inicjującą infl ksymbabem i azatiopryną lub do grupy otrzymującej sterydy i azatioprynę. Odsetek remisji po 1 roku obserwacji był podobny w analizowanych grupach (odpowiednio 77% w porównaniu z 64%, p= 0,15).</p> <p>W RCT Sonic u 508 pacjentów porównano (head-to-head) infliksymab z lub bez azatiopryny do monoterapii azatiopryną. Infliksymab w dawce 5 mg / kg podawany co 0-2 i 6 tygodni i w każdy 8 tydzień stosowany z azatiopryną (2,5 mg / kg) był lepszy w porównaniu do monoterapii infl ksymbabem po 26 tygodniach obserwacji (57% vs 45%, p=0.05). Z kolei monoterapia azatiopryną była najmniej skuteczna.</p>
<p><b>PTGE (Polska) 2007 [2]</b></p>	<p>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna</p>	<p>Z leków biologicznych praktyczne zastosowanie w terapii ChLC mają monoklonalne przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów <math>\alpha</math>. Pierwsze badania kliniczne z dwoma rodzajami tych przeciwciał (CDP571 i infliksymabem), podawanymi w jednorazowym wlewie dożylnym w dawce 5 mg/kg m.c., wykazały ich korzystny wpływ na objawy i wskaźniki aktywności zapalenia u większości chorych z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna. Infl ksymbab, będący chimerycznym przeciwciałem zawierającym komponentę mysia, powoduje także szybkie gojenie się przetok jelitowo-skrónych, a podawany wielokrotnie co 8 tyg. może utrzymywać stan remisji. Zalecą leczenia infliksymabem jest to, że pozwala ono na odstąpienie glukokortykosteroidów. Obecne wskazania i sposoby leczenia tym preparatem są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie indukcyjne (3-krotnie 5 mg/kg m.c. wg schematu 0–2–6 tyg.) choroby Leśniowskiego-Crohna o średniej i dużej aktywności, nieodpowiadającej na konwencjonalne leczenie glukokortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi,</li> <li>• leczenie podtrzymujące (5 mg/kg m.c. co 8 tyg.) u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne,</li> <li>• leczenie indukcyjne i podtrzymujące u chorych z przetokami, utrzymującymi się mimo pełnego leczenia konwencjonalnego, obejmującego antybiotyki, leki immunosupresyjne i drenaż chirurgiczny.</li> </ul> <p>Należy oczekiwać, że w niedalekiej przyszłości wskazaniem do stosowania infliksymabu będą także cięższe przebiegające powłknięcia pozajelitowe choroby Leśniowskiego-Crohna, takie jak osiowe i obwodowe zapalenia stawów, zapalenie błony naczyniowej oka i zgorzelinowe zapalenie skóry.</p> <p>Do działań niepożądanych infliksymabu należą wczesne i późne odczyny poprzetoczeniowe, związane z obecnością przeciwciał przeciwko chimerycznemu białku, nasilenie niewydolności serca oraz zwiększone ryzyko infekcji, zwłaszcza uaktywnienia grzyźlicy płuc. Z części doniesień wynika, że istotnym powikłaniem mogą być nowotwory, przede wszystkim z grupy chłoniaków.</p> <p>Lekiem alternatywnym w stosunku do infliksymabu mogą być ludzkie przeciwciała monoklonalne</p>



Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		przeciwko TNF- $\alpha$ – adalimumab. We wstępnej ocenie lek ten wywołał korzystną odpowiedź kliniczną u 85% chorych niereagujących wcześniej na infliksymab.
<b>BSG (Wielka Brytania) 2004 [6]</b>	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	<p>Infliksymab w leczeniu ChLC: w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu z udziałem 108 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC opornych na leczenie kortykosteroidami i / lub immunomodulatorami, wykazano wysoki wskaźnik (81%) odpowiedź na leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg w 4 tygodniu obserwacji w porównaniu z mniejszą odpowiedzią (17%) w grupie otrzymującej placebo. Czas trwania reakcji był różny, natomiast duża grupa pacjentów (48%) otrzymująca infliksymab w dawce 5 mg / kg miała widoczny czas reakcji w 12 tygodniu obserwacji.</p> <p>Infliksymab (trzy wlewy 5 mg / kg w 0, 2 i 6 tygodniu) jest rekomendowany u pacjentów, których widoczne objawy w obrębie odbytu lub przetoki międzyjelitowe są odporne na inne leczenie i powinien być stosowany jako część strategii obejmującej immunomodulację i chirurgię.</p> <p>Infliksymab (5 mg / kg) jest rekomendowany u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, opornych na leczenie lub nietolerujących leczenie steroidami, mesalazyną, azatiopryną / merkaptopuryną i metotreksatem oraz u których leczenie chirurgiczne nie jest wskazane.</p>

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 58. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>NICE (Wielka Brytania) 2012 [25]</b>	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	<p>Infliksymab i adalimumab w ramach wskazań rejestracyjnych, są zalecane u dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ChLC, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej (w tym: leczenie immunosupresyjne i/lub leczenie kortykosteroidami). Infliksymab lub adalimumab powinno się podawać do czasu niepowodzenia leczenia farmakologicznego (w tym konieczność przeprowadzenia operacji), lub przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym czasie zalecana jest ocena czy kontynuowanie terapii jest nadal klinicznie właściwe. Opisana terapia powinna być rozpoczęta tańszym lekiem (wliczając koszty podania leku oraz samego leku), biorąc pod uwagę przypadek konkretnego pacjenta.</p> <p>Infliksymab zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jest rekomendowany w leczeniu przetok czynnej postaci choroby Crohna u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie konwencjonalne (w tym terapia antybiotykami, drenaż i leczenie immunosupresyjne) oraz u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do terapii konwencjonalnej.</p> <p>Terapia infliksymabem lub adalimumabem powinna być kontynuowana tylko, gdy występują dowody trwającej choroby (objawy kliniczne, markery biologiczne, endoskopia). U pacjentów z remisją choroby rozważone powinno być próbne odstawienie terapii. U pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po odstawieniu terapii, możliwa powinna być opcja ponownego wznowienia leczenia.</p> <p>Infliksymab zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jest rekomendowany w leczeniu aktywnej, ciężkiej ChLC u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną, w tym: kortykosteroidami, immunomodulatorami i leczenie żywieniowe lub u których te zabiegi są źle tolerowane lub przeciwwskazane. Konieczność dalszego leczenia powinna podlegać ocenie, co 12 miesięcy.</p>
<b>NICE (Wielka Brytania) 2011 [26]</b>	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	<p>Infliksymab i adalimumab w ramach wskazań rejestracyjnych, są zalecane u dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ChLC, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej (w tym: leczenie immunosupresyjne i/lub leczenie kortykosteroidami). Infliksymab lub adalimumab powinno się podawać do czasu niepowodzenia leczenia farmakologicznego (w tym konieczność przeprowadzenia operacji), lub przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii.</p> <p>Leczenie powinno zacząć się od z tańszego leku, z uwzględnieniem kosztu podawania leków i wymaganej dawki oraz ceny produktu w jednej dawce.</p> <p>Infliksymab zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jest rekomendowany w leczeniu przetok czynnej postaci choroby Crohna u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie konwencjonalne (w tym terapia antybiotykami, drenaż i leczenie immunosupresyjne) oraz u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do terapii konwencjonalnej.</p> <p>Infliksymab zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jest rekomendowany w leczeniu aktywnej, ciężkiej ChLC u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną I linii, w tym: kortykosteroidami, immunomodulatorami i leczenie żywieniowe lub u których te zabiegi są źle tolerowane lub przeciwwskazane. Konieczność dalszego leczenia powinna podlegać ocenie, co 12 miesięcy.</p>
<b>SMC (Szkocja) 2011 [42]</b>	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji dorosłych	<p>Infliksymab (Remicade) <u>nie jest rekomendowany</u> do stosowania w ramach szkockiej służby zdrowia.</p> <p>Wskazanie w trakcie przeglądu: leczenie umiarkowanej postaci ChLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w pełni na leczenie kortykosteroidami i / lub leczenie immunosupresyjne, lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania takich terapii.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny zawierający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie złożył do SMC odpowiedniego raportu odnoszącego się do skuteczności ocenianego produktu w ww. wskazaniu.</p>

## Program Lekowy – Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		W rezultacie SMC nie może rekomendować stosowanie leku na terenie Szkocji. Natomiast w oparciu o wytyczne NICE infl ksymbab <u>jest zalecany</u> u dorosłych w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna.
<b>CADTH (Kanada) 2010 [5]</b>	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	Cele terapeutyczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna to wywołanie odpowiedzi i remisji klinicznej oraz utrzymanie odpowiedzi klinicznej lub remisji. Leczenie jest zależne od umiejscowienia i nasilenia objawów choroby. Leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie aminosalicylanów, kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych oraz przeciwciał przeciw TNF-alfa: infliksymabu i adalimumabu. Rekomendowana dawka infliksymabu to 5 mg / kg podawana w ramach leczenia indukcyjnego w 0, 2 i 6 tygodniu, a następnie w ramach podtrzymania 5 mg / kg, co osiem tygodni.
<b>HAS (Francja) 2009 [17]</b>	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	<u>ChLC u dzieci:</u> Remicade jest wskazany w leczeniu aktywnej, ciężkiej ChLC u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną I linii, w tym: kortykosteroidami, immunomodulatorami i leczenie żywieniowe lub u których te zabiegi są źle tolerowane lub przeciwwskazane. <u>ChLC u dorosłych:</u> Remicade jest wskazany w leczeniu aktywnej, ciężkiej ChLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną pomimo odpowiedniego przebiegu leczenia kortykosteroidami i / lub leczenia immunosupresyjnego lub u pacjentów, u których leczenie okazało źle tolerowane. Ponadto Remicade jest wskazany w leczeniu przetok czynnej postaci choroby Crohna u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli pomimo leczenia konwencjonalnego (w tym terapia antybiotykami, drenaż i leczenie immunosupresyjne).
<b>SMC (Szkocja) 2008 [43]</b>	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji dzieci (od 6-17 lat)	Infiksymab (Remicade) jest dopuszczony do obrotu w ramach szkockiej służby zdrowia w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna, u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, u których nie otrzymano odpowiedzi na leczenie konwencjonalne (w tym kortykosteroidy, immunomodulatory i terapia żywieniowa) oraz w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazania do ww. terapii. W badaniu bez zaślepienia u 88% pacjentów uzyskano kliniczną odpowiedź po zastosowaniu schematu indukcyjnego. Większy odsetek pacjentów z remisją utrzymaną na jeden rok obserwowano u pacjentów otrzymujących wlew z infliksymabu co 8 tygodni w porównaniu z pacjentami otrzymującymi wlew z preparatu co 12 tygodni. Rekomendowana dawka to 5 mg/kg podawana w trwającym 2h wlewie dożylnym. Infuzje powinny być podawane w 0, 2 i 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Niektórzy pacjenci w celu utrzymania korzyści klinicznych mogą wymagać krótszych odstępów między kolejnymi dawkami.
<b>PBAC (Australia) 2007 [27]</b>	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji dorosłych	PBAC rekomenduje infliksymab w leczeniu pacjentów z ciężką ChLC (Crohn's Disease Activity Index, CDAI $\geq$ 300) lub u pacjentów z ileostomią lub kolektomią spowodowaną ChLC, na podstawie potwierdzonej wyższej efektywności-kosztowej infl ksymbabu w porównaniu z placebo. Dopuszczalna opłacalność infl ksymbabu została wykazana dla dawki 5 mg/kg podawanej w 0, 2 i 6 tygodniu, oraz dla tej samej dawki podawanej do 12 miesięcy w ramach podtrzymania remisji choroby (CDAI $\leq$ 150).
<b>PBAC (Australia) 2007 [28]</b>	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji dzieci (od 6-17 lat)	PBAC rekomenduje infliksymab w leczeniu pacjentów w wieku 6-17 lat z ciężką ChLC, którzy są oporni na leczenie konwencjonalne. PBAC podkreśla, że choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci może powodować negatywne skutki dla wzrostu i rozwoju oraz depresję.

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 59. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Remicade (infiksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Francja	Prescrire 2012	+			Wytyczne dotyczą stosowania infl ksymbabu w populacji ogólnej (dzieci i dorośli)
	USA	ACG 2009	+			
	Kanada	CAG 2009	+			
	Europa	ECCO 2009	+			
	Polska	PTGE 2007	+			

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
	Wielka Brytania	BSG 2004	+			
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	NICE 2012	+			Wytyczne dotyczą stosowania infliksymbabu w populacji ogólnej (dzieci i dorośli)
	Wielka Brytania	NICE 2011	+			
	Szkocja	SMC 2011			+	Rekomendacja negatywna dotycząca stosowania infliksymbabu odnosi się do leczenia umiarkowanej ChLC w populacji dorosłych
	Kanada	CADTH 2010	+			Wytyczne dotyczą stosowania infliksymbabu w populacji ogólnej (dzieci i dorośli)
	Francja	HAS 2009	+			Wytyczne dotyczą stosowania infliksymbabu w populacji ogólnej (dzieci i dorośli)
	Szkocja	SMC 2008	+			Wytyczne dotyczą stosowania infliksymbabu w populacji dzieci (od 6-17 lat) z ChLC
	Australia	PBAC 2007	+			Wytyczne dotyczą stosowania infliksymbabu w populacji dorosłych z ChLC
	Australia	PBAC 2007	+			Wytyczne dotyczą stosowania infliksymbabu w populacji dzieci (od 6-17 lat) z ChLC

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

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

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■



Program Lekowy – Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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. Opinie ekspertów

## Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 61. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Remicade (infliksymbab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>1. Terapia infliximabem wykazuje wysoką skuteczność w indukcji remisji i podtrzymaniu remisji u dzieci i dorosłych.</p> <p>2. Leczenie wykazuje skuteczność u pacjentów nie odpowiadających na podstawowe leki- steroidowe i azatioprynę/6-merkaptopurynę.</p> <p>3. W przeciwieństwie do leków steroidowych wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu zmian śluzówkowych.</p> <p>4. Pozwala uniknąć leczenia chirurgicznego u znacznego odsetka pacjentów.</p> <p>5. Leczenie obarczone jest niewielkim odsetkiem powikłań bezpośrednich i odległych.</p>	Wysoki koszt leczenia.	<p>Jednoznacznie popieram sformułowane wskazania do leczenia infliximabem.</p> <p>Obecnie we krajach Europy i w USA wskazania do leczenia są rozszerzane- obniżana jest granica dolna aktywności choroby oraz wydłużany czas leczenia podtrzymującego w celu uniknięcia nawrotów choroby.</p>
	<p>Leczenie biologiczne preparatami anty-TNF-<math>\alpha</math>, w tym infliksymbabem, należy obecnie do standardów terapeutycznych w ciężkiej i umiarkowanej postaci chLC zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Kryteria włączenia do programu są zgodne z zaleceniami światowych i europejskich towarzystw naukowych i opierają się na powszechnie obecnie stosowanych wskaźnikach choroby CDAI i PCDAI.</p> <p>Skuteczność infl ksymbabu w leczeniu opornej na standardową terapię chLC została potwierdzona w wielu publikacjach naukowych. Przedstawione kryteria włączenia do terapii indukcyjnej pozwolą na leczenie tej grupy pacjentów, którzy wg obowiązującej obecnie interpretacji przepisów są tej terapii pozbawieni, mimo wskazań medycznych. Włączenie leczenia wcześniej, niż dotychczas, gdy zawodzi leczenie standardowe powinno przyczynić się do jego większej skuteczności.</p> <p>Właściwe jest również włączenie do programu leczenia, bez względu na CDAI lub PCDAI, chorych z przetokami okołodbytowymi, u których skuteczność jest udowodniona i wpływa zdecydowanie korzystnie na jakość życia pacjentów.</p>	Nie widzę żadnych przeciwwskazań do finansowania programu w proponowanej formie ze środków publicznych.	<p>Uważam, że finansowanie leczenia, chLC infliksymbabem, jak również adalimumabem, jest zgodne ze standardami leczenia chLC obowiązującymi w Europie i z zaleceniami towarzystw naukowych. Należy pamiętać, że celem terapii biologicznej jest, oprócz uzyskania remisji, także poprawa jakości życia pacjentów i ich normalne funkcjonowanie w społeczeństwie. Leczenie, aczkolwiek kosztowne i niepozbawione działań niepożądanych, jest dla wielu chorych szansą na kontynuację nauki, pracę zawodową, życie rodzinne.</p>
	<p>Infl ksymbab i inne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko TNF – alfa należą do najsilniejszych leków przeciwzapalnych stosowanych w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Leki te wywołują poprawę lub indukują remisję u ok. 60% chorych, u których zawiodły inne leki przeciwzapalne. Infliksymbab poprawia jakość życia chorych, zmniejsza</p>	<p>Argumentem przeciwko stosowaniu infliksymbabu jest możliwość wywołania poważnych działań niepożądanych, wśród których dominują infekcje wirusowe, bakteryjne i grzybicze, w tym infekcje oportunistyczne. Częstość poważnych infekcji ocenia się na 2-4%</p>	<p>Zdecydowanie popieram finansowanie ze środków publicznych leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna infliksymbabem.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	potrzebę operacji i hospitalizacji, gojąc zmiany w jelicie cienkim i/lub grubym oraz połowę przetok		
E	Technologia ta jest i powinna być stosowana w określonym wskazaniu, od ki ku lat nie można było uporządkować źle skonstruowanego poprzedniego programu, jest to jego zastąpienie poprzez opis wskazań zgodny z medyczną wiedzą, a nie z urzędniczymi pomyłkami i późniejszymi interpretacjami kontrolerów. Poprzednie nieprecyzyjny program dawał ogromne możliwości złej interpretacji kryteriów włączenia i poprzez to wielu pacjentów nie mogło otrzymać odpowiedniego leczenia. Obecnie napisany jest poprawnie, zgodnie z wiedzą medyczną.	Brak argumentów	W pełni popieram leczenie biologiczne w wybranej grupie chorych z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit, w tym chorobie Leśniowskiego-Crohna. Od lat starałam się, zgodnie z dedykowanymi mi obowiązkami o to aby polscy pacjenci mieli dostęp do nowoczesnych technologii, w przypadku kiedy są one sprawdzonej i niepodważalnej skuteczności. Program istnieje zresztą od 2007 roku i był kilkakrotnie modyfikowany, w wersji poprzedniej nie do przyjęcia przez środowisko medyczne, pomieszczone kryteria włączenia do programu opisem różnych postaci choroby. Wersja obecna porządkuje tylko kryteria włączenia.
E	Przeciwciała monoklonalne przeciw TNF $\alpha$ , a przede wszystkim infliximab, zrewolucjonizowały leczenie choroby Leśniowskiego Crohna zarówno jej postaci zapalnej jak i bardziej agresywnej, powikłanej tworzeniem przetok. Kluczowe argumenty za finansowaniem leczenia infliximabem to: - wywołuje szybką poprawę lub pozwala na uzyskanie remisji u 56-60% chorych, u których zawiodło leczenie „klasyczne” - pozwala na długie utrzymywanie remisji - goi zmiany w jelicie cienkim i grubym i zamyka około 50% przetok - ogranicza potrzebę hospitalizacji i śmiertelność - obniża koszty leczenia	Należy uwzględnić możliwość wystąpienia powikłań infekcyjnych np. reaktywacji gruźlicy, zakażeń oportunistycznych itp., które dotyczą 2-4% leczonych. W badaniu TREAT oceniono jednak, że ryzyko te jest niższe niż przy stosowaniu glikokortykosteroidów	Z całą mocą popieram leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna infliximabem jeśli nie mamy być outsiderem w tej dziedzinie.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.08.2012 r., Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego Remicade (infliksymbab) 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)”.

Wskazania refundacyjne ujęte we wniosku dla produktu leczniczego Remicade (infliksymbab) 100 mg to: choroba Leśniowskiego-Crohna.

Do wniosku dołączono również m.in.: projekt opisu programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”. Projekt programu w stosunku do aktualnie finansowanego programu lekowego rozszerza populację docelową o następujące grupy pacjentów: dorośli z umiarkowaną, czynną postacią ChLC; dzieci od 6 r.ż., z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołodobytowymi. Poza tym brak różnic pomiędzy programami w odniesieniu do: celu, kryteriów włączenia i wykluczenia, dawkowania i sposobu podawania, zasad monitorowania leczenia oraz kryteriów zakończenia udziału w programie.



W związku z przedłożeniem przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Uzupełnione analizy Ministerstwo Zdrowia przekazało w dniu 03.10.2012 r. W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne.

### Problem zdrowotny

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

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

Objawy ChLC zależą od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym:

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

Częstość występowania ChLC jest zróżnicowana geograficznie. Najwyższą zapadalność i chorobowość obserwuje się w wysokorozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, natomiast chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych między 15 a 40 r.ż., ale zachorowalność może dotyczyć każdego wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Zapadalności i chorobowości wśród mężczyzn i kobiet jest podobna (z niewielką przewagą płci żeńskiej). Na podstawie danych Krajowego Rejestru Choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce w 2012 roku w 90 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru zarejestrowano łącznie ponad 5,5 tysiąca pacjentów z ChLC.

Ponieważ etiologia choroby jest nieznaną, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest u większości chorych leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie farmakologiczne ChLC obejmuje:

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

### Alternatywne technologie medyczne

Alternatywną technologią lekową dla Infliksymbabu, najczęściej rekomendowaną i stosowaną we wskazaniu: leczenie chorych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków, jest rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne – Humira® (adalimumab), grupa limitowa 1050.1, „blokery TNF – adalimumab”.

Zarówno Infliksymbab jak i Adalimumab znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lek dostępny w ramach programu lekowego) i wydawane są bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby

Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”. Wskazanie refundacyjne dla obu leków obejmuje leczenie ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 7 lat do momentu ukończenia 18. roku życia oraz u osób dorosłych.

### Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu przeprowadzono na podstawie wyników raportu HTA – *Dretzke 2011*, przygotowanego na potrzeby NICE. Dodatkowo wnioskodawca uwzględnił dwa badania z randomizacją i grupą kontrolną – *Ruemmele 2009* i *Rutgeerts 2012* (EXTEND).

Badania pierwotne, na których oparto wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej infliksymabu i adalimumabu, były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i grupami kontrolnymi. W większości badań zastosowano podwójne zaślepienie, a ich jakość wewnętrzną wg Jadad oceniono wysoko, średnio na 4,7 pkt. (przy maksymalnej ocenie równej 5 pkt.). Wyjątkiem są badania w populacji dzieci, w których nie stosowano podwójnego zaślepienia, co tym samym obniżyło ich wiarygodność wewnętrzną.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem.

W przeglądzie systematycznym przedłożonym przez Wnioskodawcę nie przeprowadzono syntezy ilościowej dowodów (z uwagi na wysoki poziom heterogeniczności między badaniami uznano, że przeprowadzenie metaanalizy obarczone jest zbyt wysokim ryzykiem błędu).

Analizę skuteczności na podstawie wyników RCT włączonych do raportu NICE (*Dretzke 2011*) oraz RCT *Ruemmele 2009* przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

- W indukcyjnej fazie leczenia (populacja pacjentów bez przetok) prawdopodobieństwo uzyskania remisji oraz odpowiedzi na leczenie wg CDAI (CDAI 70 oraz redukcja liczby punktów w CDAI) było istotnie statystycznie (i.s.) wyższe w populacji chorych stosujących leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab) niż w populacji pacjentów otrzymujących placebo. Dodatkowo zarówno leczenie infliksymabem, jak i adalimumabem wiązało się z i.s. poprawą jakości życia pacjentów.
- W podtrzymującej fazie leczenia (populacja pacjentów bez przetok) remisję oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 70 oraz redukcja liczby punktów w CDAI) i.s. częściej stwierdzano u pacjentów leczonych infliksymabem lub adalimumabem niż wśród otrzymujących placebo. Ponadto i.s. poprawę jakości życia odnotowano w populacji chorych leczonych anty-TNF w zakresie składowej fizycznej.
- W populacji pacjentów z przetokami prawdopodobieństwo całkowitej lub częściowej redukcji liczby przetok było i.s. wyższe w przypadku stosowania infliksymabu w porównaniu z placebo. W trakcie leczenia infliksymabem odnotowano również i.s. poprawę, mierzoną w skali CDAI oraz PDAI. Ponadto zarejestrowano i.s. poprawę stanu chorego oraz jakości życia, mierzonych w skalach CDAI oraz IBDQ.
- W przypadku populacji chorych ≤ 18 roku życia w żadnym z badań nie zastosowano porównania z placebo, wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab, z uwzględnieniem różnych schematów dawkowania. Nie odnaleziono badań oceniających adalimumab w populacji dzieci z chorobą Crohna. Większość pacjentów w fazie podtrzymującej uzyskało remisję oraz odpowiedź na leczenie, mierzoną w skali PCDAI. W fazie indukcyjnej odpowiedź na leczenie wystąpiła u 43 % pacjentów, natomiast remisja u 14%.

W RCT *Rutgeerts 2012* (EXTEND) porównywano adalimumab z placebo. Po 12 tyg. obserwacji nie odnotowano i.s. różnicy pomiędzy grupą przyjmującą adalimumab a grupą placebo pod względem wystąpienia całkowitego zagojenia śluzówki. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami zaobserwowano po 52. tyg. obserwacji. Całkowite wygojenie śluzówki występowało i.s. częściej w podgrupie pacjentów z  $\leq 9$  pkt. w skali CDEIS przyjmujących adalimumab w porównaniu z grupą placebo po 12 tyg. Stosowanie adalimumabu wiązało się z i.s. większym prawdopodobieństwem wystąpienia remisji ocenianej wg skali zmian endoskopowych w porównaniu z grupą placebo zarówno w 12. jak i 52. tyg. obserwacji. Zmniejszenie ilości punktów wg CDEIS o co najmniej 75% występowało i.s. częściej w grupie pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą placebo w 52 tyg. Leczenie adalimumabem wiązało się z i.s. wystąpieniem remisji wg CDAI w porównaniu z placebo zarówno po 12. jak i 52. tyg. obserwacji. Odpowiedź na leczenie wg CDAI (zarówno CDAI 100 jak i CDAI 70) i.s. częściej występowała wśród pacjentów otrzymujących adalimumab po 52 tyg. obserwacji w porównaniu z grupą placebo.

### Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie analizy bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu, w oparciu o wyniki RCT włączone do raportu NICE (*Dretzke 2011*) oraz na podstawie RCT *Ruemmele 2009*, można stwierdzić, że częstość działań niepożądanych była porównywalna między infliksymabem i adalimumabem. Obie interwencje charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa zbliżony do wyników uzyskanych w grupach placebo.

Jedynie przypadki gruźlicy oraz zespołu rzekomotocznego wystąpiły w grupach leczonych infliksymabem i adalimumabem. Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania nieznacznie częściej występowały w populacji otrzymujących placebo, natomiast zdarzenia związane z podaniem leku – w grupach leczonych infliksymabem i adalimumabem. Działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania obejmowały pogorszenie objawów choroby, infekcje oraz zaparcia. Do ciężkich przypadków infekcji zaliczono sepsę, zapalenie okrężnicy, ropień i zapalenie płuc. Reakcje związane z podaniem leku to: uczucie pieczenia, wysypka, ból, podrażnienie, świąd, ból w klatce piersiowej, zaczerwienienie, zawroty głowy, duszność, podrażnienie miejsca iniekcji oraz nudności.

Wyniki analizy bezpieczeństwa adalimumabu na podstawie RCT Rutgeerts 2012 (EXTEND) pokazują, że w trakcie fazy indukcyjnej 67% pacjentów doświadczało przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, z czego zakażenia należały do najczęściej występujących (19 %). Podczas fazy podtrzymującej w grupie pacjentów otrzymujących adalimumab i.s. częściej występowały zdarzenia niepożądane dotyczące zakażeń w porównaniu z grupą placebo. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie tej fazy badania nie odnotowano i.s. różnic pomiędzy grupami.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W celu oceny kosztów stosowania infliksymabu (Remicade®) w porównaniu z adalimumabem w ramach programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów powyżej 18 roku życia, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym.



### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oszacowano wydatki związane z prowadzeniem programu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna przy rozszerzeniu populacji o pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, zgodnie z projektem programu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym, poczynawszy od 2013 roku.



### Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów można rozważyć wydłużenie leczenia podtrzymującego powyżej 1 roku - np. do dwóch lat (ewentualnie w wybranych grupach pacjentów o ciężkim przebiegu choroby).

Natomiast inny ekspert uważa, że w przedstawionym dokumencie, brak jest warunków kontynuacji leczenia u dorosłych, które powinny być oznakowane jako pkt 2.2 z tego powodu kryteriów tych nie można ocenić, a zgodnie z przedstawionym dokumentem leczenie mogłoby być kontynuowane przez kolejnych 10 miesięcy, nawet gdyby nie było odpowiedzi na leczenie indukcyjne. W punkcie dot. leczenia podtrzymującego u dzieci (pkt 1.2) zdanie „odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 pkt” oznacza, że dziecko, które na początku leczenia miało w skali PCDAI 51 pkt,

a po leczeniu indukcyjnym 30 pkt leczone dalej być nie może, gdyż nie spełnia warunku drugiego, mimo, że odpowiedź kliniczna jest znacząco pozytywna i terapia powinna być kontynuowana. Program nie uwzględnia też faktu, że u części chorych leczenie przez rok jest niewystarczające. W myśl programu, nawet u tych chorych, u których zaprzestanie leczenia wiązało się z zaostrzeniem terapię trzeba przerwać po roku, aby wznowić ją po 16 tygodniach przerwy, zaczynając ponownie od terapii indukcyjnej. Nie jest to metoda stosowana w świecie, aczkolwiek pytanie kiedy należy przerwać terapię biologiczną jest nadal pytaniem otwartym.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono łącznie sześć pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania preparatu Remicade (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna: Prescrire 2012, ACG 2009, CAG 2009, ECCO 2009, PTGE 2007, BSG 2004. W najnowszych rekomendacjach praktyki klinicznej w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, skuteczne w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej ChLC są przeciwciała anty-TNF. Infliksymab może być alternatywą dla azatiopryny – w skojarzeniu z nią lub w monoterapii jest od niej skuteczniejszy w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej ChLC.

Odnaleziono łącznie siedem pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatu Remicade (infliksymab) w leczeniu dzieci i dorosłych z ciężką, czynną ChLC, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej: NICE 2012; NICE 2011; CADTH 2010; HAS 2009; SMC 2008; PBAC 2007\_dorośli; PBAC 2007\_dzieci.

Natomiast w wytycznych szkockiej SMC 2011 infliksymab nie jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanej postaci ChLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Natomiast w oparciu o wytyczne NICE infliksymab jest zalecany u dorosłych w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna.

### **Status i warunki finansowania poza Polską**



## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

1. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:833–8.
2. Bartnik w. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Polskie Towarzystwo Gastroenterologii. Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2 (5). <http://www.ptg-e.org.pl/> (11.10.2012).
3. [Redacted]
4. [Redacted]
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Infliximab for Maintenance Therapy for Treatment of Crohn's Disease: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. CADTH 2010. [http://www.cadth.ca/media/pdf/0180\\_infliximab\\_crohn's\\_disease\\_htis-2.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/0180_infliximab_crohn's_disease_htis-2.pdf) (11.10.2012).
6. Carter MJ, Lobo AJ, Travis S. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *British Society of Gastroenterology* 2004. [http://gut.bmj.com/content/53/suppl\\_5/v1.full.pdf](http://gut.bmj.com/content/53/suppl_5/v1.full.pdf) (11.10.2012).
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Adalimumab.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade.
9. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007;132:52–65.
10. Dignass A. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *European Crohn's and Colitis Organisation* 2009. <http://www.hsg.gr/guidelines/1327.pdf> (11.10.2012).
11. [Redacted]
12. Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2011 Feb;15(6):1-244.
13. [Redacted] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza minimalizacji kosztów. [Redacted], Warszawa kwiecień 2012.
14. [Redacted] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Uzupełnienie. [Redacted] Warszawa, wrzesień 2012.
15. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
16. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323–32.
17. Haute Autorité de Santé. REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 flacon- Code CIP : 562 070-1. HAS 2009 [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/remicade\\_-\\_ct-6220.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/remicade_-_ct-6220.pdf) (11.10.2012).
18. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863–73.
19. [Redacted]
20. Kobelska-Dubiel N, et al. Kliniczne wskazania w nieswoistych zapaleniach jelit u dzieci. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żywnienie dziecka* 2007; 9(3): 167-171.
21. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2009. <http://s3.gi.org/physicians/guidelines/CrohnsDiseaseinAdults2009.pdf> (11.10.2012).
22. [Redacted]
23. [Redacted] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza racjonalizacyjna. [Redacted] Warszawa, wrzesień 2012.
24. [Redacted] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza problemu decyzyjnego. [Redacted] Warszawa grudzień 2011.
25. National Institute for Health and Clinical Excellence. Crohn's disease Management in adults, children and young people. NICE 2012. <http://guidance.nice.org.uk/CG152> (11.10.2012).



## Program Lekowy – Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna

26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. NICE 2011 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12985/48552/48552.pdf> (11.10.2012).
27. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Infliximab, powder for I.V. infusion, 100 mg, Remicade®. PBAC 2007. [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/$File/Infliximab%20Remicade%20PSD%206.3%20SP%20FINAL.pdf) (11.10.2012).
28. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Infliximab, powder for I.V. infusion, 100 mg, Remicade®. PBAC 2007. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/358325FDB0D8150FCA2572FA000B98EA/\\$File/Infliximab.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/358325FDB0D8150FCA2572FA000B98EA/$File/Infliximab.pdf) (11.10.2012).
29. Prescrire. Maladie de Crohn: traitement. Prescrire. 2012 345:1102-1111. <http://www.prescrire.org/fr/> (11.10.2012).
30. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulae in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999;340:1398–405.
32. [redacted]. Infl ksymb (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [redacted] Warszawa kwiecień 2012.
33. [redacted] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza racjonalizacyjna. [redacted] Warszawa marzec 2012.
34. [redacted] Infl ksymb (Remicade®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna. [redacted] Warszawa luty 2012.
35. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor ne-crosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's Disease. Gastroenterology 1999;117:761–9.
36. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treat-ment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology 2004;126:402–13.
37. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. Gastroenterology. 2012 May;142(5):1102-1111.
38. Sadowski DC et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. Can J Gastroenterol 2009;23(3): 185-202. <http://farncombe.mcmaster.ca/documents/Panaccioneetal.CanJGastroenterol2004188503-8.pdf> (11.10.2012).
39. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. Gut 2007;56:1232–9.
40. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease pre-vi-ously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:829–38.
41. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's Disease. N Engl J Med 2004;350:876–85.
42. Scottish Medicines Consortium. Infliximab (Remicade®) 100 mg powder for concentrate for solution for infusion. SMC 2011 [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab\\_Remicade\\_Non-Submission\\_FINAL\\_September\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remicade_Non-Submission_FINAL_September_2011_for_website.pdf) (11.10.2012).
43. Scottish Medicines Consortium. Infliximab 100mg powder for concentrate for solution for Infusion, (Remicade®). SMC 2008 [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab\\_Remicade\\_FINAL\\_Feb\\_2008.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab_Remicade_FINAL_Feb_2008.doc_for_website.pdf) (11.10.2012).
44. Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011.
46. Targan S, Hanauer SB, van Deventer SJH, et al. A short term study of chimeric monoclonal an-t body cA2 to tumour necrosis factor alpha for Crohn's disease. N Engl J Med 1997;337:1029–35.
47. Witanowska A, Pawlik M, Rydzewska G. Wielka Interna. Część II. Choroba Leśniowskiego-Crohna. Wydaw: Medical Tribune Polska, Warsawa 2011.
49. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=30664>

## Korespondencja

1. Zlecenie Ministra Zdrowia z dn. 13 sierpnia 2012 r. o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowywania roztworu do infuzji, 1 fioł., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego – „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.
2. Wniosek refundacyjny dla Remicade (infliksymab) 100 mg, kod EAN 5909990900114\_10 maja 2012.

3. Opinia eksperta z dnia 14 września 2012r.
4. Opinia eksperta z dnia 26 września 2012r.
5. Opinia eksperta z dnia 4 października 2012r.
6. Opinia eksperta z dnia 15 października 2012r.
7. Pismo podmiotu odpowiedzialnego dla Remicade z dn. 15 października 2012 r. ws. wskazania tajemnicy przedsiębiorstwa w analizach Wnioskodawcy.

## 14. Załączniki

Zal. 1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

### Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2012.08.31)

#42	Add	Search ((#41) OR #40) OR #39	<u>437</u>
#41	Add	Search (#20) AND #38	<u>395</u>
#40	Add	Search (#20) AND #33	<u>22</u>
#39	Add	Search (#20) AND #27	<u>42</u>
#38	Add	Search (#37) OR #34	<u>1792861</u>
#37	Add	Search (#36) AND #35	<u>1751970</u>
#36	Add	Search study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]	<u>6675979</u>
#35	Add	Search control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]	<u>3236075</u>
#34	Add	Search "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"	<u>485408</u>
#33	Add	Search ((#30) OR #31) OR #32	<u>51139</u>
#32	Add	Search metaanalysis[Title/Abstract]	<u>915</u>
#31	Add	Search Meta-Analysis[Title/Abstract]	<u>37780</u>
#30	Add	Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	<u>34189</u>
#27	Add	Search (#26) AND #25	<u>54558</u>
#26	Add	Search systematic[Title/Abstract]	<u>135377</u>
#25	Add	Search (#24) OR #23	<u>2042836</u>
#24	Add	Search Review[Title/Abstract]	<u>779827</u>
#23	Add	Search "Review" [Publication Type]	<u>1703109</u>
#20	Add	Search (#6) AND #19	<u>2420</u>
#19	Add	Search (#12) OR #18	<u>8818</u>
#18	Add	Search (((#14) OR #15) OR #16) OR #17	<u>2783</u>
#17	Add	Search Humira[Title/Abstract]	<u>105</u>
#16	Add	Search D2E7[Title/Abstract]	<u>23</u>
#15	Add	Search adalimumab[Title/Abstract]	<u>2194</u>
#14	Add	Search "adalimumab" [Supplementary Concept]	<u>1849</u>
#12	Add	Search (((#8) OR #9) OR #10) OR #11	<u>7640</u>
#11	Add	Search Remicade[Title/Abstract]	<u>189</u>
#10	Add	Search MAb cA2[Title/Abstract]	<u>2</u>
#9	Add	Search infliximab[Title/Abstract]	<u>6190</u>
#8	Add	Search "infliximab" [Supplementary Concept]	<u>5727</u>
#6	Add	Search (((#2) OR #3) OR #4) OR #5	<u>36095</u>



#5	Add	Search crohn\$[Title/Abstract]	3027
#4	Add	Search crohn*[Title/Abstract]	29061
#3	Add	Search crohn disease[Title/Abstract]	2619
#2	Add	Search "Crohn Disease"[Mesh]	27600

**Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2012.08.31)**

1	*Crohn disease/	22124
2	Crohn disease.ti,ab,kw.	3054
3	"crohn".ti,ab,kw.	35216
4	crohn\$.ti,ab,kw.	35216
5	1 or 2 or 3 or 4	37840
6	*infiximab/	6083
7	infiximab.ti,ab,kw.	9878
8	MAb cA2.ti,ab,kw.	3
9	Remicade.ti,ab,kw.	345
10	6 or 7 or 8 or 9	11012
11	*adalimumab/	2496
12	adalimumab.ti,ab,kw.	4181
13	D2E7.ti,ab,kw.	38
14	Humira.ti,ab,kw.	215
15	11 or 12 or 13 or 14	4783
16	10 or 15	12904
17	5 and 16	3839
18	limit 17 to randomized controlled trial	197
19	limit 17 to controlled clinical trial	253
20	limit 17 to meta analysis	74
21	limit 17 to "systematic review"	83
22	18 or 19 or 20 or 21	383

**Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2012.08.31)**

#1	<u>MeSH descriptor <b>Crohn Disease</b> explode all trees</u>	864
#2	<u>(Crohn Disease):ti,ab,kw</u>	1211
#3	<u>(crohn*):ti,ab,kw</u>	1241
#4	<u>(#1 OR #2 OR #3)</u>	1241
#5	<u>(infiximab):ti,ab,kw</u>	511
#6	<u>(MAb cA2):ti,ab,kw</u>	2
#7	<u>(Remicade):ti,ab,kw</u>	23
#8	<u>(#5 OR #6 OR #7)</u>	516
#9	<u>(adalimumab):ti,ab,kw</u>	218
#10	<u>(D2E7):ti,ab,kw</u>	11
#11	<u>(Humira):ti,ab,kw</u>	17
#12	<u>(#9 OR #10 OR #11)</u>	223
#13	<u>(#8 OR #12)</u>	685
#14	<u>(#4 AND #13)</u>	136