



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Remicade (infliksymb) w ramach programu lekowego
„Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-19/2012

Data ukończenia: dn. 18 października 2012 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

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

[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]	15.10.2012	TAK	TAK
[Redacted]	NIE	nd	nd
[Redacted]	NIE	nd	nd
[Redacted]	TAK	bd	TAK
[Redacted]	26.09.2012	TAK	TAK
[Redacted]	NIE	nd	nd
[Redacted]	14.09.2012	TAK	TAK
[Redacted]	04.10.2012	NIE	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

1.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

CUR – (ang. *Cost-utility ratio*) współczynnik kosztów-użyteczności

ICUR – (ang. *Incremental cost-utility ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

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.)

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

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

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.)

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

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

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

ASCA – przeciwciała przeciwko *Saccharomyces cerevisiae*

5-ASA – kwas 5-aminosalicylowy (mesalazyna, mesalamima)

AZA – azatiopryna

CyA – cyklosporyna A

chLC – choroba Leśniowskiego-Crohna

CRP – (ang. *C Reactiv Protein*) białko C-reaktywne

GKS – glikokortykosteroidy

IFX – infliksymab

MPRED – metyloprednizon

pANCA – przeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi i granulocytów

PLA – placebo

PRED – prednizolon

WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wykaz oznaczeń

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

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

Spis treści

1	Podstawowe informacje o wniosku	6
2	Problem decyzyjny	8
2.1	Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.....	8
2.3	Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4	Problem zdrowotny.....	9
2.5	Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1	Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej.....	12
2.5.2	Status rejestracyjny.....	12
2.5.3	Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	13
3	Ocena analizy klinicznej	15
3.1	Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1	Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2	Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.1.3	Opis wybranych komparatorów	19
3.2	Opublikowane przeglądy systematyczne	20
3.3	Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
3.3.1	Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	23
3.3.1.1	Strategia wyszukiwania	23
3.3.1.2	Kryteria włączenia/wykluczenia.....	23
3.3.1.3	Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	24
3.3.1.4	Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.3.1.5	Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.3.2	Wyniki analizy skuteczności.....	28
3.3.3	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności	32
3.3.4	Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
3.3.5	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	37
4	Ocena analizy ekonomicznej	40
4.1	Opublikowane analizy ekonomiczne	40
4.2	Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	40
4.3	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
4.4	Ocena modelu wnioskodawcy	45
4.5	Wyniki analizy ekonomicznej.....	46
4.5.1	Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	46
4.5.2	Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	46
4.5.3	Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	47
4.5.4	Obliczenia własne Agencji.....	48
5	Ocena analizy wpływu na budżet	49
5.1	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
5.2	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	50
5.3	Wyniki analizy wpływu na budżet	51
5.3.1	Wyniki analizy wnioskodawcy	51

6	Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.....	56
7	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
8	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
9	Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	59
9.1	Rekomendacje kliniczne.....	59
9.2	Rekomendacje refundacyjne.....	60
9.3	Podsumowanie przeglądu rekomendacji.....	60
10	Warunki objęcia refundacją w innych krajach	61
11	Opinie ekspertów	63
12	Kluczowe informacje i wnioski	65
13	Źródła	69
14	Załączniki	70

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-460-15149-42/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 (infliksymbab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowywania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114

Wnioskowane wskazanie: wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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 dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Cyklosporyna

1. APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
2. NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
3. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA

Glikokortykosteroidy i.v.

1. BLAU-FARMA GROUP SP. Z O.O -S.K.A., POLSKA
 2. ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
 3. PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
 4. PFIZER MANUFACTURING BELGIUM NV, BELGIA
 5. PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A., POLSKA
 6. SUN-FARM SP. Z O.O., POLSKA
-

2 Problem decyzyjny

2.1 Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 18.04.2012 r., znak MZ-PLA-460-15149-42/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 Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

- Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]
- Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza kliniczna. [REDACTED]
- Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]
- Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED]
- Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]

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-4351-19(9)/[REDACTED]/2012, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Pismem z dnia 01.10.2012 r., znak MZ-PLR-460-14713-5/MS/12, Ministerstwo Zdrowia przekazało wymagane uzupełnienia w dokumencie:

- Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. UZUPEŁNIENIE. [REDACTED]

2.2 Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nie odnaleziono wcześniejszych stanowisk, opinii i rekomendacji Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych

2.3 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Odnaleziono jedną opinię Rady Przejrzystości dotyczącą refundacji cyklosporyny A poza wskazaniami rejestracyjnymi.

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, pod warunkiem stosowania ww. w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leki zawierające substancje czynne metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A zgodnie z opiniami krajowych ekspertów z dziedziny hematologii, dermatologii, gastroenterologii, immunologii klinicznej, reumatologii, neurologii oraz według informacji zaczerpniętych z piśmiennictwa znajdują zastosowanie w leczeniu szeregu chorób z autoagresji. Z tego powodu winny być objęte refundacją w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Warunkiem jest jednak stosowanie ich w poszczególnych chorobach z autoagresji w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p>

2.4 Problem zdrowotny

Problem zdrowotny został opracowany na podstawie publikacji Szczeklik 2011 i Wielka Interna 2011.

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.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący ciągłe zmiany w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarnin). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. U niektórych pacjentów prowadzi do powstania owrzodzeń. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

Etiologia i patogeneza

WZJG należy wraz z ChLC do grupy nieswoistych zapaleń jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą czynniki:

- genetyczne – rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie (RNF186, OTUD3, PLA2G2E, IFNG, IL26, IL22)
- środowiskowe – bakterie flory jelitowej; flora bakteryjna w nieswoistych zapaleniach jelit różni się ilościowo i jakościowo od występującej u osób zdrowych; szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*. Osoby, którym wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 r.ż. rzadziej chorują na WZJG. U osób, które zaprzestały palenia choroba rozwija się częściej niż u osób nigdy niepalących.
- Immunologiczne – we WZJG następuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4. W odróżnieniu do ChLC, gdzie istotna jest aktywacja populacji Th1, we WZJG dominuje aktywacja populacji Th2, odpowiedzialnej za produkcję interleukin. Wywołuje to zwiększoną produkcję przeciwciał (dominujący hormonalny typ odpowiedzi immunologicznej). Istotą procesu zapalnego jelit jest przewaga cytokin prozapalnych (TNF α , IL1 β , IL8, IL12) nad cytokinami przeciwzapalnymi (ILRa, IL4, IL0, IL13).

Postacie kliniczne choroby

Postacie kliniczne WZJG sklasyfikowano w zależności od zakresu choroby, stopnia ciężkości i schorzeń towarzyszących. Zakres choroby wpływ na drogę podania leku (doustnie lub odbytniczo) i na decyzje o nadzorze związanym ze zwiększonym ryzykiem nowotworu jelita grubego.

Rozmieszczenie zmian obejmuje:

- proctitis – zmiany ograniczone do odbytnicy (proksymalna granica zmian nie przekracza zagięcia odbytniczo-esiczego),
- postać lewostronna – zmiany zlokalizowane dystalnie do zagięcia śledzionowego,
- postać rozległa – zmiany zlokalizowane proksymalnie do zagięcia śledzionowego, w tym pancolitis.

Objawy

Zmiany WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy dalszy odcinek jelita krętego (*backwash ileitis*).

- Objawy jelitowe

Pierwszym objawem choroby jest zwykle przewlekła (dłużej niż 6 tygodni) biegunka z widoczną domieszką świeżej krwi. Występuje ona u ok. 90% chorych. Nasilenie objawów zależy od rozległości i nasilenia zmian w jelicie (ocenianego w endoskopii stopnia uszkodzenia błony śluzowej).

Przy zmianach rozległych dominuje przewlekła biegunka z domieszką świeżej krwi lub obfite krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Występują także: gwałtowne uczucia parcia na stolec, domieszka treści śluzowo-ropnej w stolcu, nocne wypróżnienia, kurczowe bóle brzucha lub dolegliwości bólowe w okolicy lewego dołu biodrowego nasilone bezpośrednio przed wypróżnieniem i łagodniejące po oddaniu stolca. Chorzy ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy mają zwykle objawy gwałtownego parcia na stolec z krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i czasem zaparcia stolca zamiast biegunki.

- Objawy ogólne

Objawom ze strony jelita grubego mogą towarzyszyć zaburzenia ogólnoustrojowe: gorączka, tachykardia, chudnięcie, nudności i wymioty.

- Objawy pozajelitowe

W przebiegu WZJG możliwe są objawy pozajelitowe dotyczące: stawów, skóry lub błony śluzowej jamy ustnej, narządów wewnętrznych (wątroba), układu naczyniowego (zakrzepica żylna).

W tabeli poniżej przedstawiono różnice kliniczne między wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) a chorobą jelita grubego Lesniowskiego-Crohna (ChLC)

Tabela 2. 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 okołodobytnicze	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%*

* Duża swoistość w rozpoznaniu ChLC, jeśli są obecne zarówno w klasie IgA, jak i IgG.

Ocena aktywności choroby

Ustalenie stopnia aktywności choroby decyduje o wyborze sposobu leczenia. Aktywność choroby ustala się według kryteriów klinicznych, laboratoryjnych i endoskopowych. Klasyfikacja kliniczna wg Truelove'a i Wittsa ocenia ciężkość rzutu choroby (Tabela 3). Kliniczna klasyfikacja montrealaska ocenia aktywność choroby, z kolei klasyfikacja Mayo ocenia aktywność choroby i uwzględnia obraz endoskopowy (Tabela 4).

Tabela 3. Kliniczna klasyfikacja rzutów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wg Truelove'a i Wittsa

Objawy	Rzut lekki	Rzut średnio ciężki (pomiędzy lekkim i ciężkim)	Rzut ciężki
Liczba krwistych stolców/24h	<4	4 lub więcej	≥6 i
Tętno	<90/min	≤90/min	>90/min lub
Ciepłota ciała	<37,5°C	≤37,8°C	>37,8°C lub
Hemoglobina	>11,5 g/dl	≥10,5 g/dl	<10,5 g/dl lub
OB	<20 mm/h	≤30 mm/h	>30 mm/h lub
CRP	prawidłowe	≤30 mg/l	>30 mg/l

Tabela 4. Klasyfikacja Mayo oceniająca aktywność WZJG z uwzględnieniem obrazu endoskopowego

Objawy	Punkty
Liczba płynnych wypróżnień nas dobę	0 = prawidłowa dla chorego liczba stolców
	1 = 1-2 stolce ponad normę dla chorego
	2 = 3-4 stolce ponad normę dla chorego
	3 = 5 lub więcej stolców ponad normę dla chorego
Obecność krwi w stolcu	0 = nieobecna
	1 = 1-2 pasma krwi w mniej niż połowa stolców
	2 = 3-4 krew widoczna w większości stolców
	3 = 5 krew niezależnie od stolca
Obraz endoskopowy	0 = norma lub choroba nieaktywna
	1 = lekki rzut choroby (rumień, zatarty rysunek naczyniowy, niewielka kruchość błony śluzowej)
	2 = średnio-ciężki rzut choroby (wyraźny rumień, zatarcie rysunku naczyniowego, kruchość błony śluzowej, nadżerki)
	3 = ciężki rzut choroby (samoistna krwawliwość, owrzodzenia)
Ogólna ocena lekarza	0 = norma
	1 = lekki rzut choroby
	2 = średnio-ciężki rzut choroby
	3 = ciężki rzut choroby

Epidemiologia

Choroba występuje na całym świecie, ale ze znacznie większą częstością u rasy białej, w krajach wysokorozwiniętych Europy i Ameryki Północnej. Szczyt zachorowalności przypada na 20-40 r.ż. W Europie zapadalność na WZJG utrzymuje się na stałym poziomie ok. 10/100 tys. ludzi. Dokładne informacje na temat sytuacji epidemiologicznej w Polsce nie są znane.

Leczenie

Decyzja o sposobie leczenia (zachowawcze czy operacyjne) oraz wybór leku i drogi jego podania zależą od: rozległości zmian; stopnia aktywności i przebiegu choroby (częstość nawrotów, możliwość utrzymania długotrwałej remisji, reakcja na stosowane wcześniej leki, działania niepożądane leków w przeszłości, objawy pozajelitowe).

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są:

- aminosalicylany (cząsteczka czynna – kwas 5-aminosalicylowy), w tym: sulfasalazyna, mesalazyna, inne, np. osalazyna, balsalazyd (nie dostępne w Polsce)
- glikokortykosteroidy (GKS) stosowane miejscowo – hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewk do stosowania p.r.; p.o. – prednizon lub prednizolon; i.v. hydrokortyzon, metyloprednizolon
- leki immunosupresyjne – azatiopryna, cyklosporyna, merkaptopuryna, infliksymab, takrolimus.

Leczenie farmakologiczne WZJG w zależności od umiejscowienia zmian i ciężkości stanu klinicznego obejmuje:

- Rzut lekki i umiarkowany – jeżeli zmiany są ograniczone do dalszego odcinaka jelita grubego, leczenie rzutu lekkiego można prowadzić w warunkach ambulatoryjnych. Konieczne jest zapewnienie dowozu odpowiedniej ilości kalorii i białka. Należy wyeliminować z diety mleko. Niekiedy konieczne staje się przetoczenie krwi i uzupełnienie niedoborów elektrolitowych drogą dożylną
 - zapalenie odbytnicy – zaleca się zastosowanie mesalazyny w czopkach doodbytniczych 1g/d. Alternatywą są wlewki doodbytnicze w postaci pianki. Dodanie mesalazyny lub GKS może być skuteczniejsze niż sama mesalazyna,
 - postać lewostronna – zaleca się wstępne leczenie miejscowe aminosalicylanem w połączeniu z mesalazyną w dawce >2g/d.
 - postać rozległa – zaleca się zastosowanie mesalazyny w dawce >2g/d.
- Rzut ciężki – zaleca się zastosowanie GKS (60 mg/d metyloprednizolonu lub 400 mg/d hydrokortyzonu). U chorych nietolerujących GKS alternatywą jest zastosowanie cyklosporyny. Leczeniem drugiego rzutu jest cyklosporyna (2 mg/kg/d), infliksymab (5 mg/kg jednorazowo) lub takrolimus.
- Kolejny rzut – należy zastosować leczenie, które uprzednio okazało się skuteczne. U chorych z utrzymującą się aktywną postacią choroby oporna na GKS należy zastosować azatioprynę lub merkaptopurynę. Można też rozważyć zastosowanie GKS dożylnie, infliksymabu lub inhibitora kalcyneuryny. Zawsze należy uwzględnić możliwość leczenia operacyjnego.
- Leczenie podtrzymujące – lekami z wyboru u chorych odpowiadających na leczenie doustne lub doodbytnicze pochodnymi aminosalicylanów lub GKS są pochodne kwasu 5-aminosalicylowego doustnie (≥ 2 g/d). Leczeniem drugiego rzutu jest połączenie leczenia doustnego i doodbytniczego. Pochodne aminosalicylanów w leczeniu podtrzymującym należy stosować przewlekłe – o dodatkowym celem jest prewencja raka jelita grubego. U chorych z wczesnymi i częstymi nawrotami pomimo stosowania pochodnych aminosalicylanów należy zastosować azatioprynę (2-2,5 mg/kg/d) lub merkaptopurynę (1-1,5 mg/kg/d). U chorych, u których remisję uzyskano po zastosowaniu infliksymabu, należy użyć tego leku także w leczeniu podtrzymującym; alternatywa jest azatiopryna.

2.5 Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. 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 α - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

2.5.2 Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
-------------------------	-----------

Program Lekowy – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

	<p>5) przewlekła niewydolność oddechowa 6) przewlekła niewydolność nerek 7) przewlekła niewydolność wątroby 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół, 9) choroba alkoholowa, poa kohlolowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby, 10) ciąża lub karmienie piersią* *Uwaga: W przypadku kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest wyrażenie zgody na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu 11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu, 12) pow kłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego).</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Schemat leczenia infliksymabem Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg mc, w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać w 2 i 6 tygodniu od pierwszej infuzji.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej, niż w 2, 6 i 12 tyg. od podania 1 dawki leku następujące badania: 1) ocena stopnia aktywności choroby w skali Mayo po pierwszej dawce ratunkowej infliksymabu 2) morfologia z rozmazem 3) CRP</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>1) wystąpienie działań niepożądanych leczenia, 2) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.</p>

3 Ocena analizy klinicznej

3.1 Alternatywne technologie medyczne

3.1.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 9. Przegląd interwencji zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu ciężka postać WZJG

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Francja	Prescrire 2012	W przypadku niepowodzenia lub nietolerancji leczenia standardowego (pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne) w ostateczności przed operacją, infliksymbab pozwala uzyskać remisję u 20% pacjentów z WZJG. Niektóre dowody wskazują również zmniejszenie częstości kolektomii.
Kanada	CAG 2011	Pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego, ciężkiego WZJG powinni otrzymywać w ramach leczenia pierwszej linii dożylnie kortykosteroidy. W ramach drugiej linii leczenia powinno się stosować cyklosporynę lub infliksymbab. Leczenie chirurgiczne powinno być stosowane w przypadku braku reakcji na leczenie steroidami lub leczenie cyklosporyną lub infliksymbabem. Wyniki dostępnych badań wskazują, że leczenie cyklosporyną lub infl ksymbabem stanowi skuteczną opcję alternatywną w przypadku nietolerancji lub braku skuteczności leczenia steroidowego.
USA	ACG 2010	<p><u>Ciężka postać WZJG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci oporni na leczenie doustne prednizonem oraz aminosalicylanami, mogą być leczeni infl ksymbabem w dawce 5 mg/kg, • leczenie dożylnie cyklosporyną. • Infliksymbab w dawce 5 mg / jest wskazany u pacjentów, którzy nie wymagają natychmiastowej hospitalizacji, ale którzy doświadczają ostrych objawów choroby pomimo przyjmowania optymalnych dawek steroidów doustnych (40 - 60 mg na dobę prednizonu), doustnych aminosalicylanów (4 - 6 g sulfasalazyny, 4,8 g mesalaminy lub 6,75 g balsalazyd) oraz miejscowych leków. • u pacjentów wymagających hospitalizacji zalecane jest dożylnie podawanie steroidów w dziennej dawce do 300 mg hydrokortyzonu lub 60 mg metyloprednizolonu.
Europa	ECCO 2008	<p><u>Ciężka postać WZJG – terapia standardowa</u></p> <p>Ciężka aktywna postać WZJG z oznakami toksyczności ogólnoustrojowej powinna być leczona w szpitalu glikokortykosteroidami dożylnymi (metylprednizolon 60 mg lub hydrokortyzon 400 mg dziennie). Monoterapia dożylną cyklosporyną (minimalne stężenie terapeutyczne) jest opcją dla pacjentów z nietolerancją dożylnych glikokortykosteroidów.</p> <p><u>WZJG oporna na leki immunomodulujące</u></p> <p>Powinno się rozważyć infliksymbab lub kolektomię.</p> <p><u>WZJG oporna na glikokortykosteroidy dożylnie</u></p> <p>Druga linia leczenia – cyklosporyną, infliksymbabem, takrolimusem – często będzie odpowiednia. Jeśli jest obserwowane pogorszenie kliniczne lub brak poprawy w ciągu 4-7 dni zaleca się kolektomię.</p>
Polska	PTGE 2007	<p><u>Ciężki rzut WZJG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hydrokortyzon lub metyloprednizolon w dawkach wynoszących odpowiednio 300 i 60 mg/dobę. • cyprofloksacyny (0,4–0,8 g/dobę) i metronidazol (1,5 g/dobę). • cyklosporyna podawana dożylnie w dawce 2 mg/kg m.c./dobę przez 5–7 dni. • infl ksymbab w dawce 4–5 mg/kg m.c. W leczeniu indukcyjnym lek stosuje się dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. wg schematu 0–2–6 tyg. U chorych z dobrą odpowiedzią podawanie infliksymbabu powinno być kontynuowane w regularnych odstępach 8-tygodniowych.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>1. Cyklosporyna dożylnie, a następnie doustnie do 6 miesięcy, łącznie z azatiopryną; brak efektu klinicznego u ponad połowy leczonych pacjentów</p> <p>2. Kolektomia – zabieg nieodwracalny, często zakończony wytonieniem stomii na jelicie cienkim lub wykonaniem zbiornika jelitowego, obarczony wieloma powikłaniami</p>	<p>Nie ma żadnej technologii, która zostanie zastąpiona stosowaniem leczenia biologicznego, ponieważ grupy pacjentów na cyklosporynie i infliksymabie nie są równoległe i nie można a raczej nie powinno się stosować jednego leku po drugim, wybiera się alternatywę dla konkretnego chorego w oparciu o analizę różnych danych klinicznych. Najprawdopodobniej spadnie natomiast odsetek totalnych kolektomii i towarzyszących tym operacjom powikłań</p>	<p>W kolejności od najtańszej: Cyklosporyna Indukcja remisji infliksymabem Kolektomia Nadmienić chciałam iż są to technologie stosowane w danym wskazaniu, ale nie alternatywne i trudno je stosować zamiennie, do każdej dedykowana jest nieco inna grupa chorych</p>	<p>Efekty kliniczne leczenia indukcyjnego najcięższych postaci infliksymabem i cyklosporyną są porównywalne.</p>	<p>Indukcyjne leczenie infliksymabem</p>
		<p>Wprowadzenie terapii ratunkowej powinno ograniczyć liczbę lub przynajmniej opóźnić zabiegi kolektomii. To drugie działanie to szansa na przeprowadzenie zabiegu w trybie planowym, a nie w trybie nagłym, co zmniejsza zdecydowanie liczbę powikłań pooperacyjnych. Wpłyne to również na ograniczenie stosowania cyklosporyny.</p>	<p>Ponieważ projekt dotyczy postępowania ratunkowego – jedyną skuteczną metodą jest totalna kolektomia. Porównanie ceny jest niemożliwe bez głębokiej analizy farmakoekonomicznej</p>	<p>Dotychczas najskuteczniejszą metodą „leczenia” WZJG opornego na inną farmakoterapię jest operacyjne usunięcie całego jelita grubego z wytworzeniem zbiornika kałowego. Jest to jednak metoda okaleczająca pacjenta i powinna być stosowana po wyczerpaniu wszystkich innych metod leczenia.</p>	
	<p>U pacjentów z WZJG w leczeniu podtrzymującym stosowana jest azatiopryna a w leczeniu zaostrzeń leki steroidowe lub cyklosporyna. Azatiopryna stosowana jest u ok. 70% dzieci z wzjg, steroidy są stosowane w każdym zaostrzeniu choroby, a cyklosporyna u tych pacjentów którzy nie odpowiadają na leczenie steroidami. Brak odpowiedzi na wszystkie wymienione leki może być wskazaniem do leczenia chirurgicznego - kolektomii.</p>	<p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie steroidami lub cyklosporyną lub u pacjentów nie tolerujących leczenia steroidami i/lub azatiopryną włączone zostanie leczenie Infliksymabem.</p>	<p>Najtańszą technologią jest terapia prednisonem i azatiopryną. Kolejnym lekiem jest cyklosporyna- jednak według złożonej propozycji infliksymab będzie stosowany w przypadku nieskuteczności wymienionych terapii lub nasilonych działań ubocznych. Zasadniczo terapią alternatywną jest leczenie chirurgiczne- kolektomia.</p>	<p>Zasadniczo taką terapią oprócz leczenia infliksymabem jest leczenie chirurgiczne, z wyjątkiem z niego kalectwem na całe życie.</p>	<p>Leczenie biologiczne stanowi kolejny etap terapii w przypadku nieskuteczności steroidów i cyklosporyny lub nasilonych działań ubocznych tych leków u dzieci.</p>

Program Lekowy – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

	<p>Stosuje się kilka grup leków w zależności od zakresu i aktywności zapalenia w odbytnicy i okreźnicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne 5-ASA - 90% • glukokortykosteroidy - 30% • tiopuryny - 20% <p>(ponad 100% wynika z łączenia leków z różnych grup)</p> <p>W przypadku braku skuteczności tych leków wskazana jest operacja usunięcia jelita grubego. Alternatywą może być leczenie infliksymbabem.</p>	<p>Infliksymbab może zastąpić wszystkie wymienione grupy leków (pochodne 5-ASA, glukokortykosteroidy, tiopuryny). W szczególności jest wskazany w przypadku steroidooporności i steroidozależności. Udowodnione jest też działanie infliksymbabu zapobiegające kolektomii</p>	<p>Najtańsze, ale obarczone powikłaniami, jest leczenie glukokortykosteroidami. Długotrwałe leczenie glukokortykosteroidami nie zapobiega zaostrzeniom wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>	<p>Za najskuteczniejsze leki w ostrych rzutach WZJG uważa się glukokortykosteroidy. W rzutach o średniej i dużej aktywności można uzyskać poprawę lub pełną remisję w 50-80% przypadków. Leki te nie zapobiegają jednak kolejnym zaostrzeniom, a przy przewlekłym stosowaniu wywierają poważne działania niepożądane. Steroidooporność i steroidozależność są wskazaniami do leczenia preparatami anty-TNF, do których należy infliksymbab.</p>	<p>W różnych sytuacjach klinicznych zalecane są leki ze wszystkich wymienionych grup terapeutycznych (pochodne 5-ASA, glukokortykosteroidy, tiopuryny). W ostrych rzutach choroby o średnim i ciężkim przebiegu stosuje się glukokortykosteroidy drogą doustną lub dożylną. Brak odpowiedzi jest wskazaniem do zastosowania leku z grupy anty-TNF.</p>
	<p>a) sulfasalazyna i preparaty kwasu 5 aminosalicylowego – 90%</p> <p>b) glukokortykosteroidy – około 35%</p> <p>c) tiopuryny – około 20-25%</p> <p>d) cyklosporyna – 1%</p> <p>e) adalimumab – nieliczni chorzy</p> <p>f) usunięcie jelita grubego i odbytnicy jeśli leczenie zachowawcze jest nieskuteczne. Alternatywą może być infliksymbab</p>	<p>Infl kymab jest wskazany w ciężkich zaostrzeniach choroby zagrożonych utratą życia i/lub kolektomią, a w szczególności w przypadkach oporności na lub uzależnienia od glukokortykosteroidów</p>	<p>Leczenie glukokortykosteroidami (ty ko w zaostrzeniach, nie zapobiega nawrotom)</p>	<p>Glukokortykosteroidy podawane dożylnie pozwalają na uzyskanie odpowiedzi klinicznej lub remisji nawet u 80% chorych ze średnio ciężkim lub ciężkim rzutem choroby. Nie mogą być one jednak stosowane przewlekłe a więc nie zapobiegają nawrotom choroby. Ponadto u co 3go chorego rozwija się oporność lub zależność od sterydów – obydwie te sytuacje stanowią wskazanie do zastosowania infliksymbabu</p>	<p>Średnie i ciężkie rzuty choroby wymagają podania glukokortykosteroidów. Niepowodzenie „klasycznej” terapii jest wskazaniem do stosowania leków biologicznych</p>

* opinia dotyczy leczenia dzieci

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (Wykaz refundowanych leków, śsspz oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urządow a cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansow ania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatno ści	Dopłata świadcze niobiorcy
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990 787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	59,08	74,27	72,99	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	4,48
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990 787357	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	120,96	144,47	144,47	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990 787463	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	254,34	291,18	291,18	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	3,20

Program Lekowy – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 946426	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	59,10	74,29	72,99	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	4,50
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 946525	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	122,36	145,97	145,97	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 946624	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	255,04	291,94	291,94	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 g/ml	50 ml	5909990 946716	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	277,61	316,97	316,97	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990 336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	104,72	123,10	72,99	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	53,31
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990 336715	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	172,37	199,49	145,97	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	56,72
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990 336814	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	343,44	386,53	291,94	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	97,79
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990 336913	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	398,08	445,88	316,97	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	132,11
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990 406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	50,38	61,13	35,03	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	29,30

3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
cyklosporyna	zalecana w wytycznych ECCO 2008, ACG 2010, wytycznych polskich (2007),	brak
brak leczenia infliksymbabem (stosowanie placebo przy kontynuacji leczenia podstawowego)	dotychczas istniejąca praktyka	brak

3.1.3 Opis wybranych komparatorów

▪ Cyklosporyna

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny

Kod ATC: L04A D01

Mechanizm działania:

Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. U zwierząt doświadczalnych przedłuża czas przeżycia allogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów zależnych od odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host-disease, GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał, zależnych od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T – TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku, w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje wyzwalane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

Cyklosporyna działa na limfocyty swoiście i odwracalnie. W przeciwieństwie do leków cytostatycznych, cyklosporyna nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów. Pacjenci leczeni cyklosporyną są mniej podatni na zakażenia niż otrzymujący inne leki immunosupresyjne.

Wskazania do stosowania:

Przeszczepianie:

- przeszczepianie narządów mięszowych - zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji nerek, wątroby, serca, serca i płuc, płuc lub trzustki; leczenie odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne;
- przeszczepianie szpiku - zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po transplantacji szpiku; zapobieganie lub leczenie choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. *graft-versus-host-disease* - GVHD);

Wskazania potransplantacyjne:

- endogenne zapalenie błony naczyniowej oka - czynne, zagrażające utratą wzroku zapalenie błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje ciężkie działania niepożądane; zapalenie błony naczyniowej oka w chorobie Behçet'a z nawracającymi zaostrzeniami i zajęciem siatkówki;
- zespół nerczycowy - steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy u dorosłych i dzieci, wywołany przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak: nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych; może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania; może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na wycofanie steroidów z leczenia;
- reumatoidalne zapalenie stawów - leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów;

- łuszczyca - leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane;
- atopowe zapalenie skóry - wskazany jest u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na cyklosporynę lub którykolwiek składnik produktu.

3.2 Opublikowane przeglądy systematyczne

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 opracowania wtórne odnoszące się do analizowanego problemu decyzyjnego (dla IFX i CyA - Bryan 2010, dla CyA - Shibolet 2005). Dodatkowo zidentyfikowano opracowania wtórne, dotyczące szerszej populacji chorych, w których autorzy odnieśli się do docelowej populacji: 7 publikacji dla IFX (Ford 2011, Gisbert 2007, Huang 2011, Lawson 2006, Nikfar 2011, Panaccione 2008, Rahimi 2007), 3 dla CyA (García-López 2005, Pham 2006, Khan 2011) oraz 1 dla obydwu leków (Filippi 2011).

W opinii Agencji publikacja Bryan 2010 nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – jest to opracowanie ERG przygotowane dla NICE. Opracowanie to jest analogiczne do analizy weryfikacyjnej Agencji – jest to dokument weryfikujący przedstawione przez producenta leku analizy farmakoekonomiczne (w tym przegląd systematyczny).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo Remicade (infliksymab) w leczeniu WZJG, 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 we wnioskowanym wskazaniu.

Zdecydowano się przedstawić tylko najnowsze odnalezione publikacje odnoszące się do wnioskowanej technologii w szerszej populacji – Ford 2011, Nikfar 2011, Huang 2011, Filippi 2011. Publikacje te opisane są w tabeli poniżej.

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną infliksimumu w leczeniu WZJG

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Ford 2011	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w chorobach zapalnych jelit (chLC, WZJG)</p> <p>Synteza wyników: Ilościowa (metaanaliza)</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudzień 2010 r.</p>	<p>Populacja: Dorośli z aktywną lub nieaktywną postacią chLC lub WZJG</p> <p>Interwencja: Leczenie biologiczne (czynniki anty-TNF-α, natalizumab)</p> <p>Komparatory: Placebo</p> <p>Punkty końcowe: remisja choroby, nawrót choroby, zdarzenia niepożądane</p>	<p>Włączone badania: 27 RCT, z tego: 5 RCT dla WZJG: Sands 2001, Probert 2003, Jarnerot 2005, Rutgeerts 2005 – ACT 1, Rutgeerts 2005 –ACT 2</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie Jarnerot 2005 – remisja: RR w modelu efektów losowych=0,83 [95%CI: 0,63; 1,09], p=ns; • badanie Sands 2001 – remisja: RR w modelu efektów losowych=0,83 [95%CI: 0,48; 1,43], p=ns; • IFX był skuteczniejszy od PLA w indukowaniu remisji u chorych hospitalizowanych i ambulatoryjnych łącznie z postacią WZJG od umiarkowanej do ciężkiej (RR=0,72 [95%CI: 0,57; 0,91], p=0,009) – wynik metaanalizy różnych badań
Nikfar 2011	<p>Cel: Ocena skuteczności infliksimumu w porównaniu do placebo lub kortykosteroidy w odniesieniu do indukcji odpowiedzi i remisji w WZJG</p> <p>Synteza wyników: Ilościowa (metaanaliza)</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1996 r. do wrzesień 2010 r.</p>	<p>Populacja: Aktywna postać WZJG</p> <p>Interwencja: Infliksymbab</p> <p>Komparatory: Placebo Kortykosteroidy</p> <p>Punkty końcowe: m.in. utrzymanie remisji choroby, zdarzenia niepożądane</p>	<p>Włączone badania: 8 RCT, w tym 5 dla IFX vs PLA: Rutgeerts 2005 ACT1; Rutgeerts 2005 ACT2; Jarnerot 2005; Probert 2003; Sands 2001 oraz 3 dla IFX vs kortykosteroidy: Armuzzi 2004; Ochsenkuhn 2004, Gavalas 2007</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie Jarnerot 2005: remisja choroby (RR=2,13 [95%CI: 1,17; 4,28], p<0,05); występowanie ZN (RR=0,98 [95%CI: 0,47; 2,10], p=ns); • badanie Sands 2001: remisja choroby (RR=0,25 [95%CI: 0,03; 1,62], p=ns); ciężkie ZN (RR=0,67 [95%CI: 0,60; 10,53], p=ns); • wyniki metaanalizy dla włączonych do tego przeglądu badań sugerują większą częstość remisji u chorych leczonych IFX niż PLA (RR=1,93 [95%CI: 1,62; 2,30], p<0,05), przy niewiele większym ryzyku wystąpienia ZN w grupie IFX (RR=1,07 [95%CI: 0,99; 1,14], p=ns)
Huang 2011	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa czynników anty-TNF-α w WZJG</p> <p>Synteza wyników: Ilościowa (metaanaliza)</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1994 r. do marzec 2010 r.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z WZJG (postać umiarkowana i ciężka)</p> <p>Interwencja: Infliksymbab Adalimumab</p> <p>Komparatory: Placebo Inne leki</p> <p>Punkty końcowe: m.in.: odpowiedź na leczenie (w okresie krótko- i długofalowym), zabiegi kolektomii, gojenie śluzówkowe, zdarzenia nie-pożądane, ciężkie ZN</p>	<p>Włączone badania: 9 RCT: Sands 2001, Probert 2003, Armuzzi 2004, Ochsenkuhn 2004, Rutgeerts 2005 (ACT 1, ACT 2), Jarnerot 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2010</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia anty-TNF charakteryzuje się lepszym działaniem w postaci WZJG umiarkowanej lub ciężkiej; anty-TNF mogą indukować odpowiedź krótkofalową i pozwalać na utrzymanie odpowiedzi długofalowej oraz zmniejszenie odsetka kolektomii i ZN, ale nie powodują poprawy jakości życia i gojenia śluzówkowego; • badanie Jarnerot 2005: całkowita remisja (okres długofalowy; OR w modelu efektów stałych =1,33 [95%CI: 0,18; 9,72], p=ns), kolektomia (OR w modelu efektów stałych=0,21 [95%CI: 0,06; 0,73], p<0,05), gojenie śluzówkowe (OR w modelu efektów losowych=1,33 [95%CI: 0,18; 9,72], p=ns), ZN (OR w modelu efektów losowych=0,97 [95%CI: 0,29; 3,26], p=ns); • badanie Sands 2001: odpowiedź na leczenie (krótka obserwacja; OR w modelu efektów losowych=7,00 [95%CI: 0,27; 178,47], p=ns), kolektomia (OR w modelu efektów stałych=0,05 [95%CI: 0,00; 1,49], p=ns), działania niepożądane (ang. adverse reactions, OR w modelu efektów

			losowych=28,33 [95%CI: 0,86; 935,92], p=ns), ciężkie działania niepożądane (OR w modelu efektów stałych=0,17 [95%CI: 0,01; 2,98], p=ns)
Filippi 2011	<p>Cel: Ocena skuteczności infliksymabu w odniesieniu do długoterminowej częstości kolektomii u pacjentów z WZJG</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do wrzesień 2010 r.</p>	<p>Populacja: Dorośli i dzieci z WZJG</p> <p>Interwencja: Infliksymab</p> <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: potrzeba kolektomii</p>	<p>Włączone badania: 40 badań, z tego: 2 RCT w ciężkiej postaci WZJG dla CyA (Lichtiger 1994, Van Assche 2003) oraz 2 RCT w ciężkiej postaci WZJG dla IFX (Sandborn 2009, Jarnerot 2005)</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jarnerot 2005 (umiarkowana i ciężka postaci WZJG): odsetek kolektomii w grupie IFX wyniósł 29%, a czas do zabiegu kolektomii – 3 miesiące – zabieg kolektomii wykonano u 7/24 w grupie IFX i 14/21 (67%) w grupie PLA (p=0,017; OR=4,9 [95%CI: 1,4; 17]); • Lichtiger 1994: odsetek kolektomii w grupie CyA wyniósł 27% (krótki czas do zabiegu) – zabieg kolektomii wykonano u 3/11 pacjentów w grupie CyA i 4/9 w grupie PLA; 9/11 leczonych CyA uzyskało poprawę, a 9/9 z grupy PLA nie uzyskało poprawy (RR=0,18 [95%CI: 0,05; 0,64]); • większość wyników z badań przed wprowadzeniem leków biologicznych dotyczy ciężkiej postaci WZJG; leczenie IFX związane jest z mniejszym ryzykiem kolektomii w ciągu roku (Sandborn 2009)

3.3 Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1 Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 30 sierpnia 2011 r.,
- EMBASE (Ovid) z datą odcięcia 31 sierpnia 2011 r.,
- Cochrane Library z datą odcięcia 31 sierpnia 2011 r.,
- Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 2 września 2011 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. Health Technology Assessment).

Przeszukano strony wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym: NICE (National Institute for Clinical Excellence), NCCHTA (National Coordinating Centre for Health Technology Assessment), SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium).

W procesie wyszukiwania korzystano również z: referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych: <http://www.clinicaltrials.gov/>, <http://www.controlled-trials.com/>, <http://www.clinicalstudyresults.org/>, oraz witryn internetowych analizowanych produktów leczniczych i ich producentów.

Przeprowadzone przez Agencję wyszukiwanie własne (data ostatniego wyszukiwania: 31.08.2012 r.), potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które spełniały kryteria włączenia do analizy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorych z ciężkim rzutem WZJG – chorzy hospitalizowani ze stwierdzoną ciężką postacią choroby lub po niepowodzeniu leczenia standardowego, w tym glikokortykosteroidów podawanych dożylnie	brak	brak
Interwencja	infliksymb; cyklosporyna	brak	brak
Komparatory	jakikolwiek	brak	brak
Punkty końcowe	zgon; odpowieź na leczenie, zmniejszenie aktywności choroby, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; zabieg kolektomii, przeżycie wolne od kolektomii, czas do przebycia kolektomii; zdarzenia niepożądane; liczba hospitalizowanych chorych	tylko wyniki miar laboratoryjnych	brak
Typ badań	RCT	poglądowy i przeglądowy charakter publikacji	ze względu na małą liczbę badań RCT, należało rozważyć włączenie innych typów badań
Inne kryteria	brak	badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia	brak

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka / Interwencje	Populacja	Punkty końcowe	
Infliksymab				
<p>*Sands 2001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health Mentored Patient-Oriented Research Career Development Award oraz Centocor Inc.</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepienie Jadad: 4/5 <u>Okres obserwacji</u> faza właściwa: 2 tyg., faza przedłużonej obserwacji: 10 tyg. <u>Interwencje</u> IFX 5 mg/kg, N=3 IFX 10 mg/kg, N=3 IFX 20 mg/kg, N=2 placebo, N=3</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznane WZJG na podstawie obrazu klinicznego choroby, badania endoskopowego i histopatologicznego; wiek 18-75 lat; aktywna ciężka postać choroby oceniona na >10 wg zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa; umiarkowania lub ciężka postać choroby wg skali Blackstone; stosowanie GSK przez co najmniej 7 dni (40-60 mg/d ekwiwalentu prednizonu), z czego 5 dni w postaci doustnej; ustalone dawki aspiryny, antybiotyków, 6-merkaptopuryny, azatiopryny lub leków przeciwbiegunkowych. 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie cyklosporyny <3 m-ce od kwalifikacji do badania; przeciwwskazania do endoskopii, toxic megacolon, perforacja jelita grubego; choroba ograniczona do odbytu; zakażenie Clostridium difficile. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> niepowodzenie leczenia po 2 tyg. od infuzji leku <u>Drugorzędowy:</u> mierzone w 2. tyg.: poszczególne składowe niepowodzenia leczenia, zmiana oceny w zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa w odniesieniu do wartości początkowej, ocena odpowiedzi wg lekarza i pacjenta (ang. global response evaluation), wartość ESR, stężenie CRP, ocena na podstawie sigmoidoskopii, wskaźnik aktywności choroby na podstawie badania histologicznego, <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane</p>
<p>*Jarnerot 2005</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Swedish Federation of County Councils, County Research Foundation, Schering-Plough AB, Clinical Research Centre, Örebro University Hospital, the Medical Research Council of Southeast Sweden, Foundation of Medical Science Region 3 oraz szpitale biorące udział w badaniu</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepienie Jadad:3/5 <u>Okres obserwacji</u> faza właściwa: 3 miesiące (oraz analiza retrospektywna dla okresu od 3. m-ca do końca 3. roku) <u>Interwencje</u> IFX 5mg/kg,N=24 placebo, N=21</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznane WZJG na podstawie obrazu klinicznego choroby, badania endoskopowego oraz przy wykluczeniu chorób zakaźnych; wiek 18-75 lat; przy przyjęciu do szpitala umiarkowany lub ciężki rzut choroby oceniony wg indeksu Seo; indeks postaci piorunującej ≥ 8 w 3. dniu leczenia GKS i.v. lub indeks Seo w 5., 6. lub 7. dniu odpowiadający umiarkowanemu lub ciężkiemu rzutowi WZJG, które nie reaguje na leczenie GSK. 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie lub podejrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna; rozpoznane nieswoiste zapalenie jelita grubego; choroba infekcyjna, w tym zakażenie układu moczowego, układu nerwowego; czynna postać gruźlicy lub kontakt z osobą chorą na gruźlicę; stosowanie infliksymabu lub innych antagonistów TNF; stwardnienie rozsiane, choroba nowotworowa, niewydolność serca oraz inne schorzenia wpływające negatywnie na możliwość ukończenia badania. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> kolektomia lub zgon w ciągu 90 dni od infuzji <u>Drugorzędowy:</u> remisja choroby wg skali Seo i remisja wg oceny endoskopowej miesiąc lub 3 miesiące po infuzji IFX/PLA <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane</p>

Program Lekowy – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Cyklosporyna				
<p>Lichtiger 1994</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepione Jadad:3/5 <u>Okres obserwacji</u> faza właściwa: 14 dni, faza przedłużonej obserwacji: następane 14 dni <u>Interwencje</u> CyA 4 mg/kg/d, N=11 placebo, N=9</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy przyjęci do szpitala Mt. Sinai w Nowym Jorku lub szpitala uniwersyteckiego w Chicago (w wieku 18-65 lat), którzy nie odpowiedzieli na leczenie korynkosteroidami podawanymi dożylnie (równoważność 300 mg hydrokortyzonu na dzień) stosowane ≥7 dni (również przeniesieni do innej placówki); chorzy z nawrotem aktywnej choroby po ostatniej hospitalizacji, podczas której odpowiadali na i.v. i potem p.o. korynkosteroidoterapię również mogli być włączeni do badania, jeżeli nie reagowali na leczenie korynkosteroidami i.v. przez dodatkowe 60h; ocena ≥10 wg skali aktywności choroby użytej we wcześniejszym otwartym badaniu dla cyklosporyny. 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecność w stolcu bakterii lub pasożytów, dodatni wynik testu na obecność toksyn Clostridium difficile, posocznica, perforacja jelita, megacolon, czynne zakażenie grzybicze lub infekcja wirusowa, niekontrolowane nadciśnienie, stosowania azatiopryny, merkaptopuryny lub innego leku doświadczonego w ciągu 2 tyg. przed włączeniem do badania; podwyższone stężenie enzymów wątrobowych (>3-krotnie ponad normę), hiperbilirubinemia (stężenie >2x niż norma), zaburzenia nerek (stężenie kreatyniny w surowicy większe o >33% w odniesieniu do górnej granicy normy), stężenie cholesterolu <120 mg/dl (3,1 mmol/l). 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ocena aktywności choroby (14 dni) <u>Drugorzędowy:</u> stężenie cyklosporyny we krwi <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane</p>
<p>D'Haens 2001 **</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Jednośrodkowe RCT, podwójnie zaślepione Jadad:4/5 <u>Okres obserwacji</u> faza właściwa: 8 dni, faza przedłużonej obserwacji: od 8. dnia do końca 12. miesiąca <u>Interwencje</u> CyA 4 mg/kg/d, N=15 MPRED i.v. 40 mg/d, N=15</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku 18-70 lat; hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu WZJG; rozpoznane endoskopowe WZJG, z zajęciem jelita co najmniej do lewego zgięcia okrężnicy; dopuszczalne było leczenie glikokortykosteroidami p.o. do 14 dni, chyba że następowała poprawa w wyniku ich stosowania. 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecność w próbkach kału pasożytów lub toksyn Clostridium difficile, lub szczepów enteropatogennych; niekontrolowane nadciśnienie, niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (>2-krotna górna granica normy), aktywne zakażenia, ciąża; stosowanie azatiopryny przez <3 miesiące lub jeżeli zmieniono jej dawkę w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ocena aktywności choroby (8 dni) <u>Drugorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie, liczba chorych wypisanych ze szpitala, remisja choroby w okresie do 12 miesięcy od podania terapii dożylnej, czas do uzyskania odpowiedzi, zmiana oceny WZJG na podstawie badania endoskopowego i histologicznego oraz na podstawie scyntygrafii, odsetek zabiegów kolektomii, ocena niewydolności nerek, <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane</p>

* w obydwu badaniach zastosowano pojedyncze podanie leku

** badanie D'Haens 2001 nie spełnia pierwotnych kryteriów selekcji (brak w nim informacji o wcześniejszym stosowaniu leczenia standardowego)

Tabela 16. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badania dla Infliksymabu	Sands 2001	Jarnerot 2005 (Gustavsson 2010)
Niepowodzenie leczenia	wystąpienie co najmniej jednego z następujących: 1) w ciągu 2 tyg. chory nie osiągnął odpowiedzi klinicznej zdefiniowanej w zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa jako ocena <10 i zmniejszenie oceny o 5-punktów w porównaniu do wartości początkowej; 2) jeżeli chory otrzymywał kortykosteroidy w dawce >60 mg/d, był leczony cyklosporyną lub innymi lekami modulującymi procesy immunologiczne z powodu braku poprawy lub pogorszenia stanu klinicznego; 3) jeżeli pacjent przeżył nieplanowy zabieg kolektomii; 4) jeżeli chory zmarł z powodu WZJG; dodatkowo niepowodzenie leczenia definiowano u chorych, którzy przeżyli planowy zabieg kolektomii	nie oceniano (pierwszorzędownym punktem końcowym była kolektomia /śmierć)
Remisja	nie oceniano	Kliniczna: wynik w skali Mayo ≤ 1 Endoskopowa: Mayo (obraz endoskopowy) = 0
Badania dla Cyklosporyny	Lichtiger 1994	D'Haens 2001
Ocena aktywności choroby	wg zmodyfikowanej skali Truelovae'a i Witts'a (Lichtiger Score)	wg zmodyfikowanej skali Truelovae'a i Witts'a (Lichtiger Score)
Odpowiedź na leczenie	wynik wg zmodyfikowanej skali Truelovae'a i Witts'a (Lichtiger Score) w ciągu dwóch kolejnych dni poniżej 10 pkt	wynik wg zmodyfikowanej skali Truelovae'a i Witts'a (Lichtiger Score) w ciągu dwóch kolejnych dni poniżej 10 pkt, przy jednoczesnym spadku o minimum 3 pkt w dniu 8 od wartości w dniu 1
Inne badania (dowody dodatkowe)	Florholmen 2011	CYSIF (Laharie 2011)
Remisja	wynik UCDAI < 3 pkt. z jednoczesnym wynikiem w podskali endoskopowej 0 lub 1	wynik Mayo ≤ 2 pkt., jednocześnie żadna z podskal nie więcej niż 1 pkt.
Niepowodzenie leczenia	nie oceniano	brak klinicznej odpowiedzi w dniu 7. lub brak remisji w dniu 98. (ocena łączna w skali Mayo ≤ 2 z żadnym wynikiem >1) bez użycia sterydów lub nawrót choroby (pomiędzy dniem 7. a 98. (wzrost oceny wg skali Lichtigera o min. 3 pkt. w porównaniu do poprzedniej wizyty, prowadzący do zmiany leczenia) lub ciężkie zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zabieg kolektomii lub zgon
Odpowiedź na leczenie	spadek wyniku UCDAI o min. 3 pkt.	Lichtiger score < 10 pkt., z jednoczesnym spadkiem wyniku od wartości początkowej o min. 3 pkt.

Tabela 17. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
Skala Mayo	Skala oceny aktywności choroby. Oceny stanu pacjenta dokonuje się w następujących domenach: częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego. W obrębie każdej domeny zakres możliwej oceny wynosi od 0 do 3 punktów. Większym wartościom przypisana jest bardziej aktywna postać choroby. Łączna ocena jest sumą ocen cząstkowych uzyskanych w poszczególnych domenach – 12 punktów. Dokładniejszy opis punktacji skali w rozdziale „Problem zdrowotny”.
Skala Seo	Wskaźnik Seo opiera się na 5 zmiennych (krew w stolcu, liczba wypróżnień, wskaźnik sedymentacji erytrocytów, stężenie hemoglobiny i albumin) skorelowanych z klasyfikacją Truelove'a i Witts'a. Remisję choroby lub chorobę łagodną definiowano w przypadku oceny <150 pkt., umiarkowaną – dla przedziału od 150 do 200 pkt, a ciężką dla >200 pkt. Ocena <120 pkt. koreluje z remisją choroby definiowaną w ocenie chorego, a zmniejszenie oceny o >30 pkt. w odniesieniu do wartości początkowej koreluje z istotną poprawą choroby. Wskaźnik ten okazał się istotnym wskaźnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie i jest skorelowany z wynikami oceny endoskopowej
Zmodyfikowana skala Truelovae'a i Witts'a (Lichtiger score)	Ogólnie przyjętym podziałem ciężkości rzutów choroby jest skala wg Truelove'a i Witts'a, która składa się z 6 zmiennych (liczba stolców na dobę, obecność krwi w stolcu, temperatura, tętno, stężenie hemoglobiny i wskaźnik sedymentacji erytrocytów), na podstawie których wyróżnia się rzuty lekkie, średnie i ciężkie (patrz również rozdział „Problem zdrowotny”). Ocena w zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa (ang. Modified Truelove and Witts Severity Index lub Lichtiger Index/Score) dotyczy 8 zmiennych (liczba wypróżnień w ciągu dnia oraz w ciągu nocy, widoczna krew w stolcu wraz z odsetkiem wypróżnień, w których ją zaobserwowano, nietrzymanie kału, ból brzucha/skurcze, ogólne samopoczucie, tkliwość brzucha oraz potrzeba leków przeciwbiegunkowych), a maksymalną możliwą oceną jest 21 pkt..
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form 36-item questionnaire). Kwestionariusz ten składa się z 8 domen oceniających następujące aspekty jakości życia: aktywność fizyczna (PF – physical functioning); ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem somatycznym (RP – role physical); ból cielesny (BP – bodily pain); ogólna ocena zdrowia (GH – general health); żywotność (VT – vitality); funkcjonowanie w rolach społecznych (SF – social functioning); ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym (RE – role emotional); zdrowie psychiczne (MH – mental health).
SHS	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem SHS (Short Health Scale). Kwestionariusz ten jest stosowany do oceny jakości życia pacjentów z zapalnymi chorobami jelit. Pacjenci oceniają wpływ choroby na cztery aspekty zdrowia (objawy, funkcjonowanie, zmartwienie, samopoczucie) na skali analogowej (VAS – visual analogue scale).
Skala UCDAI	Skala UCDAI (ang. Ulcerative Colitis Disease Activity Index lub Disease Activity Index lub Sutherland Index) jest 12-pkt. skalą oceny aktywności choroby bazującą na ocenie 4 zmiennych (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, wygląd błony śluzowej, ocena przez lekarza prowadzącego). ⁵¹ ,

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy włączono cztery badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przeprowadzone w schemacie grup równoległych (Sands 2001, Jarnerot 2005, Lichtiger 1994, D'Haens 2001). W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego, zastosowano skalę Jadad. Próby oceniono odpowiednio na: Sands 2001 – 4 pkt, Jarnerot 2005 – 5 pkt, Lichtiger 1994 – 4 pkt, D'Haens 2001 – 4 pkt.

W opinii Agencji badania Jarnerot 2005 i Lichtiger 1994 nie zostały oceniono prawidłowo. W badaniu Jarnerot 2005 za ocenę randomizacji i zaślepienia przyznano po dwa punkty, podczas gdy powinno być przyznane po jednym punkcie (brak punktów za opis). W badaniu Lichtiger 1994 za ocenę zaślepienia przyznano po dwa punkty, podczas gdy powinien być przyznany jeden punkt (brak punktu za opis).

Włączone do analizy badania uzyskały ocenę średnią lub dobrą w skali Jadad. Do ograniczeń włączonych badań można zaliczyć ponadto:

- małą liczebność populacji włączonej do badań (od 11 do 45 pacjentów);
- badanie D'Haens 2001 nie spełnia pierwotnych kryteriów selekcji – nie jest jasne czy pacjenci włączeni do badania przyjmowali wcześniej z niepowodzeniem glikokortykosteroidy dożylnie;
- we włączonych badaniach infliksymab był podawany tylko w jednej dawce, co nie jest zgodne ze schematem wynikającym z ChPL i zaproponowanego projektu programu – może to mieć wpływ zarówno na wyniki skuteczności jak i bezpieczeństwa.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedłożonej analizie klinicznej dokonano jakościowej syntezy wyników. Nie wykonano metaanalizy z powodu heterogeniczności wyników (wynikającej z różnych okresów obserwacji, liczebności prób i charakterystyk populacji wyjściowych).

Porównanie pośrednie

Jedynym punktem końcowym raportowanym we wszystkich badaniach w analizie klinicznej (infliksymab (Jarnerot 2005 i Sands 2001) i cyklosporyna (D'Haens 2001 i Lichtiger 1994)) jest odsetek przeprowadzonych kolektomii, i tylko dla tego punktu wykonano porównanie pośrednie.

Ograniczeniami przeprowadzonego porównania są m.in.:

- mała ilość danych z dostępnych badań RCT - tylko jeden wspólny punkt końcowy, badania o małej liczebności,
- włączenie do porównania badań w których grupą kontrolną było placebo i glikokortykosteroidy – w grupie kontrolnej mierzono różne efekty,
- problemy z poprawnością otrzymanych wyników – szczególnie w przypadku cyklosporyny (0-3 miesiące) wartości otrzymane z modelu znacznie odbiegają od wartości z badań, dodatkowo brak jest dowodów na różnicę pomiędzy infliksimabem a cyklosporyną (patrz Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności – badanie CYSIF),

3.3.2 Wyniki analizy skuteczności

Infliksymab

Zarówno w badaniu Sands 2001 jak i Jarnerot 2005 (Gustavsson 2010) nie odnotowano zgonów w grupach przyjmujących infliksymab i placebo (okres obserwacji odpowiednio 14 dni, 90 dni, 3 lata).

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 14 dni) kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie nie spełniło 4/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (1/3 w grupie 5 mg) oraz 3/3 w grupie placebo.

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 14 dni) zabieg kolektomii został przeprowadzony u 1/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 3/3 w grupie placebo. W badaniu Jarnerot 2005 (okres obserwacji 90 dni) natomiast zabieg kolektomii wykonano u mniejszego odsetka pacjentów w grupie infliksymabu (7/24) niż w grupie placebo (14/21) – ryzyko względne wyniosło 0,44 (95%CI: 0,22; 0,87). Mediana czasu do wykonania kolektomii wyniosła 8 dni (zakres 2-22) w grupie infliksymabu i 4 dni (zakres 1-13) w grupie placebo. W publikacji Gustavsson 2010 (okres obserwacji 3 lata) zabieg kolektomii został przeprowadzony u 12/24 pacjentów w grupie infliksymabu i 16/21 w grupie placebo ($p=0,012$; test log-rank).

W badaniu Jarnerot 2005 (okres obserwacji 90 dni) całkowita remisja kliniczna i endoskopowa wystąpiła u 6/15 pacjentów w grupie infliksymabu i 2/6 pacjentów w grupie placebo.

W publikacji Gustavsson (okres obserwacji 3 lata) nie obserwowano różnic pomiędzy grupami infliksymabu i placebo w ocenie jakości życia wg kwestionariusza SF-36 i SHS.

Cyklosporyna

W badaniu D'Haens 2001 (okres obserwacji 8 dni) odpowiedź na leczenie odnotowano u 9/14 pacjentów w grupie cyklosporyny i u 8/15 pacjentów w grupie metyloprednizonu. W badaniu Lichtiger 1994 (okres obserwacji 14 dni) odpowiedź na leczenie odnotowano u 9/11 pacjentów w grupie cyklosporyny i u 0/9 pacjentów w grupie placebo. Czas do odpowiedzi na leczenie wyniósł odpowiednio w badaniu D'Haens 2001 5,2 dnia (zakres 2-8) w grupie cyklosporyny i 4,3 dnia (zakres 2-8) w grupie metyloprednizonu, natomiast w badaniu Lichtiger wyniósł 7 dni (zakres 3-14) w grupie cyklosporyny, zaś żaden z pacjentów leczonych placebo nie uzyskał w tym czasie odpowiedzi. W fazie otwartej badania (kolejne 2 tygodnie) u 5/5 pacjentów którzy zmienili terapię z placebo na cyklosporynę uzyskano odpowiedź, a czas do jej osiągnięcia wyniósł 7 dni (zakres 4-8).

W badaniu D'Haens 2001 (okres obserwacji 8 dni) średnie zmniejszenie aktywności choroby wyniosło 5,4 pkt. (zakres -1-14) w grupie cyklosporyny i 4,4 pkt. (zakres -1-9) w grupie metyloprednizonu. W badaniu Lichtiger 1994 (okres obserwacji 14 dnia) średnie zmniejszenie aktywności choroby wyniosło 7 pkt. w grupie cyklosporyny i 1 pkt. w grupie placebo. W fazie otwartej badania (kolejne 2 tygodnie) u 5 pacjentów którzy zmienili terapię z placebo na cyklosporynę średnie zmniejszenie aktywności choroby wyniosło 4 pkt.

W badaniu D'Haens 2001 zabieg kolektomii został przeprowadzony u 3/14 pacjentów w grupie cyklosporyny i 3/15 pacjentów w grupie metyloprednizonu. Należy zauważyć, iż w grupie metyloprednizonu po niepowodzeniu leczenia pacjenci byli leczeni kombinacją metyloprednizonu i cyklosporyny i dopiero po niepowodzeniu tegoż (4/7) 3 z nich miało wykonany zabieg kolektomii.

W trakcie przedłużonej obserwacji w badaniu D'Haens 2001 (okres obserwacji 1 rok) zabieg kolektomii wykonano u 5/14 pacjentów w grupie cyklosporyny i 6/15 pacjentów w grupie metyloprednizonu. W badaniu Lichtiger 1994 (okres obserwacji 14 dni) zabieg kolektomii został przeprowadzony u 3/11 pacjentów w grupie cyklosporyny i 4/9 pacjentów w grupie placebo.

W badaniu D'Haens nie podano informacji o zgonach. W badaniu Lichtiger 1994 (okres obserwacji 14 dni) zgon odnotowano tylko u jednego chorego z grupy placebo (z brakiem odpowiedzi na leczenie, który przeżył zabieg kolektomii z powodu pogorszenia stanu klinicznego i zmarł z powodu posocznicy wywołanej bakteriami gram-ujemnymi z zakażeniem wirusem cytomegalii).

W badaniu D'Haens 2001 (okres obserwacji 1 rok) u pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie po 8 dniach remisja utrzymała się u 7/9 w grupie cyklosporyny i u 3/8 w grupie metyloprednizonu.

Porównanie pośrednie Infiksymab – Cyklosporyna

W przypadku metaanalizy sieciowej dla okresu 0-3 miesiące prawdopodobieństwo kolektomii przy uwzględnieniu wszystkich możliwych badań wynosi odpowiednio: dla infliksymabu 0,23 (95%CI: 0,05; 0,56), dla cyklosporyny 0,58 (95%CI: 0,22; 0,88), dla placebo/metyloprednizonu 0,67 (95%CI: 0,46; 0,85), zaś w przypadku wyłączenia badania D'Haens 2001 prawdopodobieństwo kolektomii wynosi: dla infliksymabu 0,24 (95%CI: 0,05; 0,56), dla cyklosporyny 0,48 (95%CI: 0,09; 0,89), dla placebo 0,67 (0,46; 0,85).

W przypadku metaanalizy sieciowej dla okresu 3-12 miesięcy prawdopodobieństwo kolektomii wynosi: dla infliksymabu 0,27 (95%CI: 0,00; 0,92), dla cyklosporyny 0,18 (95%CI: 0,00; 0,70), dla placebo/metyloprednizonu 0,14 (95%CI: 0,00; 0,47).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – porównania bezpośrednie

Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji*	Zgón z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)	Odpowiedź na leczenie, n (%)	Zabieg kolektomii, n (%)	Przeżycie wolne od kolektomii, dni, mediana (zakres)	Zmniejszenie aktywności choroby, pkt., średnia (zakres)	Czas do odpowiedzi na leczenie, dni, średnia (zakres)	Remisja, n/N (%)
Sands 2001	IFX	3	14 dni	0 (0)	2 (67)	0 (0)	bd	bd	bd	bd
	IFX 10	3		0 (0)	1 (33)	1 (33)				
	IFX 20	2		0 (0)	1 (50)	0 (0)				
	IFX łącznie	8		0 (0)	4 (50)	1 (13)				
	PLA	3		0 (0)	0 (0)	3 (100)				
Jarnerot 2005 (Gustavsson 2010)	IFX	24	90 dni/3 lata	0 (0) / 0 (0)	bd	7 (29) / 12 (50)	8 (2-22) 4 (1-13)	bd	bd	6/15 (40%)** 2/6 (33%)
	PLA	21		0 (0) / 0 (0)		14 (67) / 16 (76)				
Lichtiger 1994	CyA	11	14 dni	0 (0)	9 (82)	3 (27)	bd	7	7 (3-14)	bd
	PLA	9		1 (11)	0 (0)	4 (44)		1	-	
D'Haens 2001	CyA	14	8 dni/1 rok	bd	9 (64)	3 (20) / 5 (36)	bd	5,4 (-1; 14)	5,2 (2-8)	bd / 7/9 (78%) bd / 3/8 (37%)
	MPRED	15			8 (53)	3 (20) / 6 (40)		4,4 (-1; 9)	4,3 (2-8)	

* w przypadku dwóch wyników wyniki podane dla obydwu okresów, w przypadku jednego wyniku tylko dla okresu pierwszego

** remisja kliniczna i endoskopowa

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie

Interwencja	Prawdopodobieństwo kolektomii									
	w okresie: 0 – 3 miesiące							3-12 miesięcy		
	Jarnerot 2005	Sands 2001	Lichtiger 1994	D'Haens 2001	MTC z D'Haens 2001	MTC bez D'Haens 2001		Jarnerot 2005	D'Haens 2001	MTC
IFX	7/24 (0,29) [0,15; 0,49]	0/3 (0,00) [0,0; 0,56]	-	-	(0,23) [0,05; 0,56]	(0,24) [0,05; 0,56]		3/17 (0,18) [0,06; 0,41]	-	(0,27) [0,00; 0,92]
CyA	-	-	3/11 (0,27) [0,10; 0,57]	3/14 (0,21) [0,08; 0,48]	(0,58) [0,22; 0,88]	(0,48) [0,09; 0,89]		-	3/11 (0,27) [0,10; 0,57]	(0,18) [0,00; 0,70]
PLA/MPRED	14/21 (0,67) [0,45; 0,83]	3/3 (1,0) [0,44; 1,0]	4/9 (0,44) [0,19; 0,73]	3/15 (0,20) [0,07; 0,45]	(0,67) [0,46; 0,85]	(0,67) [0,46; 0,85]		1/7 (0,14) [0,03; 0,51]	3/12 (0,25) [0,09; 0,53]	(0,14) [0,00; 0,47]

3.3.3 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności

W ramach przeprowadzonego w przeglądzie systematycznym wyszukiwania odnaleziono dodatkowo dwa abstrakty – Overland 2011 (dot. badania Florholmen 2011) i Laharie 2011 (dotyczy badania CYSIF). Badanie Florholmen 2011 zostało opublikowane po dacie wyszukiwania ale włączono je do analizy klinicznej. Badanie CYSIF pozostaje nieopublikowane, dostępne są jedynie wyniki z abstraktu Laharie 2011.

Badania te zostały opisane jako dodatkowe dowody.

Charakterystyka badań przedstawiona jest w tabeli poniżej.

Wyniki badania CYSIF (publikacja Laharie 2011)

Częstość niepowodzenia leczenia wyniosła 60% w grupie cyklosporyny i 54% w grupie infliksymabu ($p=0.49$). Odpowiedź na leczenie w dniu 7 obserwowano u 84% pacjentów w grupie cyklosporyny i 86% pacjentów w grupie infliksymabu ($p=0.76$). Do dnia 98. zabieg kolektomii został przeprowadzony u 10 (18%) pacjentów w grupie cyklosporyny i 13 (21%) pacjentów w grupie infliksymabu. Podczas badania nie odnotowano żadnej śmierci, a poważne zdarzenia niepożądane obserwowano u 9 pacjentów (10 zdarzeń) w grupie cyklosporyny i 16 pacjentów (16 zdarzeń) w grupie infliksymabu.

Wyniki badania Florholmen 2011

Odpowiedź na leczenie lub poprawa po 7 dniach wystąpiły u 13/13 pacjentów w grupie infliksymabu i u 3/13 pacjentów w grupie prednizolonu, natomiast kolektomia została przeprowadzona u 0/13 pacjentów w grupie infliksymabu i u 3/13 pacjentów w grupie prednizolonu.

W trakcie fazy przedłużonej obserwacji oceniano częstość remisji choroby, odpowiedzi na leczenie, poprawy stanu chorego oraz braku odpowiedzi u wszystkich chorych leczonych IFX ($N=20$), w tym pierwotnie randomizowanych do leczenia IFX ($N=13$) i wcześniej leczonych PRED ($N=7$). Nie podano wyników dla chorych randomizowanych do leczenia PRED, nieleczonych IFX ($N=3$). Remisję choroby, odpowiedź na leczenie, poprawę stanu chorego i brak odpowiedzi raportowano odpowiednio u: 9 (45%) chorych, 8 (40%) chorych, 2 (10%) chorych i 1 (5%) chorego z wszystkich 20 chorych leczonych IFX; 5 (38%) chorych, 6 (46%) chorych, 1 (8%) chorego, 1 (8%) chorego z 13 chorych pierwotnie randomizowanych do leczenia IFX; 4 (57%) chorych, 2 (29%) chorych, 1 (14%) chorego, 0 (0%) chorych z 7 chorych leczonych wcześniej PRED, a następnie IFX.

Kolektomia późna (w trakcie fazy przedłużonej obserwacji) została wykonana u 6/13 pacjentów pierwotnie randomizowanych do grupy infliksymabu, 0/7 pacjentów którzy zmienili leczenie na infliksymab po 7 dniu i u 1/3 pacjentów w grupie prednizolonu którzy nie zmienili leczenia na infliksymab.

Tabela 20. Charakterystyka badań włączonych do dodatkowych informacji dotyczących skuteczności

ID badania, źródło finansowania	Metodyka / Interwencje	Populacja		Punkty końcowe
Florholmen 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Northern Norway Regional Health Authority oraz Schering-Plough A/S	Jednośrodkowe, RCT, otwarte Jadad: 1/5 <u>Okres obserwacji</u> faza właściwa: 7; faza przedłużonej obserwacji: od 5 tyg. (mediana obserwacji 52 miesiące) <u>Interwencje</u> IFX 5 mg/kg* + PRED i.v., N=13 PRED i.v., N=13	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z ciężką postacią WZJG przyjęci do University Hospital of North Norway, którzy nie odpowiedzieli na 3-dniowe leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie przeprowadzone przed włączeniem do badania oraz spełnili kryteria postaci piorunującej WZJG zgodnie ze skalą Truelove'a i Wittsa; ciężka choroba zdefiniowana została jako ocena ≥ 8 wg Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI, zakres 0–12) 	<u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek <18. r.ż., ciąża lub planowana ciąża w kolejnych 15 miesiącach; obecna lub przebyta gruźlica, ciężkie WZJG z objawami toksycznego rozszerzenia okrężnicy i/lub perforacją; zakażenia, które zgodnie z opinią klinicysty mogą stanowić przeciwwskazanie dla IFX, ciężka choroba i nadwrażliwość na IFX. 	<u>Wszystkie:</u> potrzeba wczesnej kolektomii w dniu 7; remisja choroby; potrzeba późnej kolektomii (wykonanej po pierwszym tyg. badania) oraz liczba chorych, u których nie wykonano kolektomii; czas do późnego zabiegu kolektomii i czas bez zabiegu kolektomii <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane
CYSIF (Laharie 2011) <u>Źródło finansowania:</u> Association François Aupetit, SNFGE & IOIBD	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, RCT, otwarte <u>Okres obserwacji</u> wyniki dla 98 dni <u>Interwencje</u> IFX 5mg/kg*, N=56 CyA**, N=55	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek >18. r.ż.; zdiagnozowane WZJG zgodnie z kryteriami Lennarda-Jonesa; zmiany powyżej odbytu w ocenie endoskopowej (co najmniej 15-centymetrowe); ciężki rzut WZJG z oceną wg skali Lichtigera >10 pkt.; oporność na wysokie dawki sterydoterapii podawanej dożylnie ($\geq 0,8$ mg/kg m.c./d metyloprednizolonu) przez co najmniej 5 dni; antykontracepcja stosowana w ciągu badania i co najmniej 3 miesiące po jego przerwaniu. 	<u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie IFX lub CyA; leczenie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną rozpoczęte >4 tyg. przed włączeniem do badania; wskazanie do natychmiastowego zabiegu chirurgicznego; chroba Crohna; obecność Clostridium difficile w stolcu; niewydolność nerek, niekontrolowane nadciśnienie, niekontrolowane aktywne zakażenia wirusowe lub bakteryjne; czynna gruźlica; nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawno komórkowego skóry), przebyty zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca. 	<u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia <u>Drugorzędowy:</u> remisja kliniczna w dniu 98. (wg skali Mayo), odpowiedź na leczenie wg oceny endoskopowej, odsetek kolektomii, czas do wypisu ze szpitala, dawkowanie sterydów <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane

* infliksymab podawany wg schematu 0, 2, 6 (tyg.)

** cyklosporyna podawana w dawce 2 mg/kg/dz. dożylnie przez 7 dni, później doustnie

3.3.4 Wyniki analizy bezpieczeństwa

Infliksymab

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 12 tygodni) ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu wystąpiły u 2/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 2/3 pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 0/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 1/3 pacjentów w grupie placebo, natomiast zdarzenia niepożądane po infuzji wystąpiły u 1/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (1/3 w grupie 5 mg) oraz u 0/3 pacjentów w grupie placebo. Zarówno w grupie infliksymabu jak i w grupie placebo nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W publikacji Gustavsson 2010 (okres obserwacji od 3 miesięcy do 3 lat) liczba pacjentów hospitalizowanych wyniosła 2/24 w grupie infliksymabu i 6/21 w grupie placebo. W grupie infliksymabu 2 zoperowanych chorych było hospitalizowanych z powodu 4 sytuacji: niedrożności jelita cienkiego (n=2), dużej ilości mas wydalanych przez stomię (n=1), niedokrwistości (n=1); w grupie PLA hospitalizowano 6 chorych z powodu 7 sytuacji: pooperacyjnej niedrożności jelita cienkiego (n=3), dużej ilości mas wydalanych przez stomię (n=2), duszności (n=1), wirusowego zapalenia opon mózgowych (n=1).

Pozostałe zdarzenia niepożądane

W badaniu Jarnerot 2005 (okres obserwacji 90 dni) w grupie leczonej infliksymabem raportowano: wysypkę, świąd, posocznicę, odmę płucnową i pocenie się (każde u 4% chorych), ból stawów, zakażenie górnych dróg oddechowych (u 8% chorych), a w grupie placebo obserwowano: nadwrażliwość skórą, opadanie prawej powieki, ból głowy wraz z temperaturą i ujemnym wynikiem nakłucia łądźwiowego, ból nadbrzusza wraz z refluksem i nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych oraz wstawienie rozrusznika serca (każde ze zdarzeń u 5% chorych).

Wśród zdarzeń pooperacyjnych raportowanych w badaniu Jarnerot 2005 obserwowano – w grupie infliksymabu: długotrwałe krwawienie, niedrożność jelit, refluks wraz z kandydozą jamy ustnej oraz nudności wraz z wymiotami, nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych i zapaleniem płuc (każde u 4% chorych), a w grupie placebo: powtórny operację z powodu powikłań septycznych (u 14% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych z gorączką oraz wysoką gorączkę i zwiększone stężenie białka C-reaktywnego 5 dni po zabiegu chirurgicznym wraz z zaczerwienieniem odbytnicy (każde u 5% chorych).

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 12 tygodni) wszyscy chorzy mieli co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w trakcie badania, ale większość z nich była łagodna lub umiarkowana. Najczęściej raportowane w badaniu Sands 2001 w grupie leczonych IFX to: świąd, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych (każde z nich wystąpiło u 2 chorych).

Cyklosporyna

W badaniu D'Haens 2001 (okres obserwacji 1 rok) nie odnotowano zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zmniejszenie dawki u żadnego z chorych w analizowanych grupach.

Pozostałe zdarzenia niepożądane

W badaniu D'Haens (okres obserwacji 8 dni) w grupie cyklosporyny raportowano: nadciśnienie, wymioty, zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych (każde u 1 pacjenta), ból głowy, ból mięśni, hipomagnazemia (każde u 2 pacjentów), hipokalię (każde u 4 pacjentów), natomiast w grupie metyloprednizonu raportowano: parestezje, zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych, ból głowy, ból mięśni, dyskomfort w nadbrzuszu (każde u 1 chorego). Brak informacji o liczebności grup, w których oceniano dane punkty końcowe.

Do zdarzeń niepożądanych raportowanych po fazie właściwej badania D'Haens 2001 (okres obserwacji 1 rok) należą: przerost dziąseł, ból głowy, nadciśnienie, drżenie, utrata włosów, które występowały odpowiednio u: 3 (20%), 3 (20%), 1 (7%), 1 (7%), 1 (7%) chorych leczonych cyklosporyną.

W badaniu Lichtiger 1994 (okres obserwacji 28 dni) w grupie cyklosporyny raportowano: nadciśnienie, parestezje (każde u 4/11 pacjentów), wymioty i nudności, napad padaczkowy duży (każde u 1/11 pacjentów), natomiast w grupie placebo raportowano: nadciśnienie, wymioty i nudności (każde u 1/9 pacjentów). W żadnej z grup nie raportowano neurotoksyczności i hepatotoksyczności.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – infliksymab i cyklosporyna

Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Ciężkie ZN, n (%)	Liczba osób hospitalizowanych, n (%)	ZN związane z leczeniem, n (%)	ZN po infuzji, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)	ZN powodujące zmniejszenie dawki, n (%)
Sands 2001	IFX	3	12 tygodni	0 (0)	bd	0 (0)	1 (33)	0 (0)	bd
	IFX 10	3		1 (33)		0 (0)	0 (0)		
	IFX 20	2		1 (50)		0 (0)	0 (0)		
	IFX łącznie	8		2 (25)		0 (0)	1 (13)		
	PLA	3		2 (67)		1 (33)	0 (0)		
Jarnerot 2005 (Gustavsson 2010)	IFX	24	90 dni / 3 lata	bd	bd / 2 (8)*	bd	bd	bd	bd
	PLA	21		bd	bd / 6 (29)*	bd	bd	bd	bd
Lichtiger 1994	CyA	11	28 dni	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	PLA	9		bd	bd	bd	bd	bd	bd
D'Haens 2001	CyA	14	8 dni / 1 rok	bd	bd	bd	bd	0 (0)	0 (0)
	MPRED	15		bd	bd	bd	0 (0)	0 (0)	

* wyniki podane dla okresu pomiędzy 3 miesiące a 3 lata

3.3.5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje FDA

FDA informuje o przypadkach występowania rzadkiego nowotworu białych krwinek – wątrobowośledzionowego chłoniaka T–komórkowego (ang. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma, HSTCL) u nastoletnich lub młodych chorych leczonych w przebiegu choroby Crohna lub WZJG inhibitorami TNF, azatiopryną i/lub merkaptopuryną. Ze względu na potencjalne zwiększenie ryzyka nowotworów, w tym HSTLC, przy stosowaniu inhibitorów TNF, azatiopryny i/lub merkaptopuryny, należy rozważyć korzyści i ryzyko przy zapisywaniu tych leków, szczególnie u nastolatków lub młodych dorosłych.

Do 21 czerwca 2001 r. FDA zidentyfikowało 15 przypadków pneumocystozy (ang. pneumocystis pneumonia, PCP) leczonych antagonistami TNF- α na świecie, w tym 10 dla infliksymabu i 5 dla etanerceptu. Inne leki mogące być przyczyną PCP podawane z IFX to: metotreksat (4 chorych), 6-merkaptopuryna (1 chory), prednizolon (1 chory). Do innych stosowanych w skojarzeniu leków immunosupresyjnych należały: metotreksat (1 chory), kortykosteroidy (4 chorych), cyklosporyna (1 chory), 6-merkaptopuryna (2 chorych), leflunomid (1 chory), azatiopryna (1 chory) i mesalazyna (1 chory).

Od daty wprowadzenia IFX (sierpień 1998 r.) do września 2006 r., do FDA wpłynęło 21 zgłoszeń u dorosłych chorych przypadków ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych, w tym u 3 chorych z WZJG (15 przypadków rumienia wielopostaciowego, 5 przypadków zespołu Stevensa-Johnsona i 1 przypadek toksycznej nekrolizy naskórka). Leczenie skojarzone (sulfasalazyna, merkaptopuryna, leflunomid) uznano za możliwą przyczynę zdarzeń jedynie u 5 chorych. 12 chorych wymagało hospitalizacji z powodu reakcji skórnych, a 1 chory z toksyczną nekrolizą naskórka zmarł.

FDA informuje również o ryzyku rozwoju infekcji (inwazyjnych zakażeń grzybiczych) u chorych leczonych IFX.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Poniżej, na podstawie „Charakterystyki produktu leczniczego Remicade”, zestawiono działania niepożądane, uszeregowane według częstości występowania: ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Tabela 22. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu leku na rynek - ChPL

Układ/narząd	bardzo często (≥1/10)	często (≥1/100 do <1/10)	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes) typu B	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień)	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza).
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	-	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczeniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczną
Zaburzenia psychiczne	-	Depresja, bezsenność.	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja	Napad padaczkowy, neuropatia
Zaburzenia oka	-	Zapalenie spojówek	Zapalenie rogówki, obrzęk okołocodołowy, jęczmień
Zaburzenia serca	-	Tachykardia, kołatania serca	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	-	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	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
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, nudności	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie	Wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Zakażenie układu moczowego	Odmiedniczkowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	Zapalenie pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z infuzją, ból.	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk	Zaburzenia procesów gojenia
Badania diagnostyczne	-	-	Dodatnie autoprzeciwciała

Program Lekowy – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Układ/narząd	rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	częstość nie znana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Chłoniak, chłoniak nieziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.	-
Zaburzenia psychiczne	Apatia	-
Zaburzenia układu nerwowego	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa)	-
Zaburzenia oka	Wewnętrzne zapalenie oka	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji
Zaburzenia serca	Sinica, wysięk osierdziowy	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji
Zaburzenia naczyniowe	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczka	Niewydolność wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyraczność	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmiany ziarniniakowe	-
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowy układ dopełniacza	-

Model

[Redacted text block]

Tabela 24. Schemat stosowania poszczególnych interwencji

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kluczowe założenia modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Program Lekowy – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

[Redacted text block]

Tabela 25. Skuteczność

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

Tabela 26. Użyteczności

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

* użyteczności z badania HoDaR zostały uwzględnione w analizie podstawowej, z Arseneau 2006 w analizie wrażliwości

Tabela 27. Koszty leków

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

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Niniejsza analiza ekonomiczna jest specyficzna dla hospitalizowanych chorych z zaostrzeniem WZJG”
- „Skuteczność leczenia określono na podstawie dowodów z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, które pomimo ograniczeń stanowią jedyne wiarygodne źródło informacji”

4.3 Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**Tabela 29. 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	charakterystyka ta jest niezgodna z projektem programu lekowego (uwzględniono przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny)
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	płatnika publicznego (identyczna ze wspólną)
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	analiza przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność	NIE	

efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?		
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE (TAK)	uzasadniono krótszy horyzont czasowy, wykonano analizę wrażliwości dla [REDAKTOWANE], nie modelowano przeżycia pacjentów
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	[REDAKTOWANE]
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	analiza wrażliwości przeprowadzona jest [REDAKTOWANE]

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

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

4.4 Ocena modelu wnioskodawcy

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia według analityków:

- niepewność oszacowań zużycia zasobów – zużycie zasobów jest szacowane w przypadku kolektomii na podstawie [REDAKTOWANE], zużycie zasobów dla leczenia niezabiegowego szacowane jest na podstawie [REDAKTOWANE];
- niepewność oszacowania zużycia infliksymabu – zostało oparte o [REDAKTOWANE];
- niepewność wyników skuteczności klinicznej [REDAKTOWANE];
- wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są również ograniczeniami analizy ekonomicznej (mała ilość pacjentów w badaniach, niewłaściwy schemat przyjmowania infliksymabu, włączenie do przeglądu systematycznego badania które nie spełniało kryteriów włączenia);
- nie został przedstawiony żaden raport z założeniami, kryteriami oceny i wynikami walidacji;
- wykazany w modelu efekt (różnica w jakości życia) nie został wykazany w dostępnych badaniach – patrz wyniki publikacji Gustavsson 2010.

4.5 Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1 Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania infliksymbabu z alternatywnymi technologiami w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego

Efekty zdrowotne	[REDACTED]	Infliksymbab (bez RSS)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR (zł/QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica wyników zdrowotnych (QALYG)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego – wariant z RSS			
Różnica kosztów [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego – wariant bez RSS			
Różnica kosztów [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.2 Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł, wartości cen progowych zbytu netto na mg produktu leczniczego Remicade (infliksymbab) w zależności od sposobu liczenia przedstawione są w poniższej tabeli.

Tabela 32. Ceny progowe dla porównania infliksymbabu z wybranymi komparatorami

Komparator	[REDACTED]		[REDACTED]	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.3 Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki [redacted]

Parametr	Wartości podstawowe	Wartości nowe	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
			ICUR	progowa CZN/mg	ICUR	progowa CZN/mg	ICUR (z RSS)	ICUR (bez RSS)	ICUR (z RSS)	ICUR (bez RSS)
[redacted]	I	I	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	■	■	[redacted]	■	[redacted]	■
[redacted]	[redacted]	[redacted]	■	■	[redacted]	[redacted]	■	[redacted]	■	[redacted]
[redacted]	■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.5.4 Obliczenia własne Agencji

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł, wartości cen progowych zbytu netto produktu leczniczego Remicade (infliksymab) w zależności od sposobu liczenia przedstawione są w poniższej tabeli.

Tabela 34. Ceny progowe dla porównania infliksymabu z wybranymi komparatorami

Komparator	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5 Ocena analizy wpływu na budżet

5.1 Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia programu terapeutycznego (lekowego) leczenia infliksymbabem (IFX; Remicade®) ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, [REDACTED]

Populacja i wielkość sprzedaży

Wielkość populacji docelowej wyznaczono w oparciu o oszacowaną, na podstawie przyjętej chorobowości, liczbę osób z chorobami zapalnymi jelit, zaś liczbę chorych nowodiagnostowanych na podstawie zapadalności na choroby zapalne jelit. Wartości te ograniczono o udział WZJG w chorobach zapalnych jelit ogółem, o odsetek pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami oraz [REDACTED]

Poza opisanym scenariuszem przyjęto także scenariusz minimalny ([REDACTED]

[REDACTED]) i maksymalny ([REDACTED]
[REDACTED])).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, począwszy od roku 2013.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- „istniejący” - brak stosowania leczenia biologicznego, [REDACTED].
- „nowy” - wprowadzenie finansowania infliksymbabu w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach programu terapeutycznego (lekowego). Dla scenariusza „nowego” zaprezentowano wyniki z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez ich uwzględnienia. [REDACTED].

Założono, że [REDACTED]

Koszty

W analizie uwzględniono wydatki ponoszone na:

- w scenariuszu „istniejącym”: [REDACTED]

Program Lekowy – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

- w scenariuszu „nowym”: koszt hospitalizacji podstawowej, leku, hospitalizacji związanej z podaniem leku, diagnostyki. W scenariuszu tym uwzględniono postępowanie standardowe – hospitalizację podstawową (niezabiegową), która jest rozliczana w ramach JGP, oraz koszty związane z kwalifikacją i wdrożeniem programu terapeutycznego (lekowego), który finansowany jest odrębnie. [redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.2 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. 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	„arbitralnie przyjęty sposób dystrybucji populacji chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w kolejnych latach trwania programu” uzasadnienie ograniczenia populacji [redacted] [redacted] jest niezgodne z zapisami w projekcie programu lekowego

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?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	założono że [REDAKTOWANE]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	[REDAKTOWANE]
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	program lekowy
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	aktualnie istnieje grupa limitowa zawierająca infliksymbab
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	[REDAKTOWANE]
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak

5.3 Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1 Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
	Scenariusz podstawowy	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	[REDAKTOWANE]		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDAKTOWANE]		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Scenariusz podstawowy [REDAKTOWANE]	Scenariusz minimalny [REDAKTOWANE]	Scenariusz maksymalny [REDAKTOWANE]

--	--	--	--

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa płatnika publicznego			
ŁĄCZNIE			

W scenariuszu istniejącym całkowite wydatki z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą odpowiednio w roku [REDACTED].

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (bez RSS)

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant bez RSS - perspektywa płatnika publicznego			
ŁĄCZNIE, PLN			

W scenariuszu nowym nieuwzględniającym instrumentów podziału ryzyka całkowite wydatki z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą odpowiednio w roku [REDACTED].

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (z RSS)

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant z RSS - perspektywa płatnika publicznego			
ŁĄCZNIE, PLN			

W scenariuszu nowym z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka całkowite wydatki z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą odpowiednio w roku [REDACTED].

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant bez RSS - perspektywa płatnika publicznego			

Program Lekowy – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE, zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant z RSS - perspektywa płatnika publicznego			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE, zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego związane z wprowadzeniem finansowania infliksymbabu w ramach programu terapeutycznego (lekowego), w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wyniosą:

- w wariantcie bez RSS w roku [REDACTED].
- w wariantcie z RSS w roku [REDACTED].

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne – warianty skrajne

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Oszacowanie minimalne - perspektywa płatnika publicznego			
Wariant bez RSS, zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant z RSS zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Oszacowanie maksymalne - perspektywa płatnika publicznego			
Wariant bez RSS, zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant z RSS zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego związane z wprowadzeniem finansowania infliksymbabu w ramach programu terapeutycznego (lekowego), w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wyniosą w oszacowaniu minimalnym i maksymalnym wynoszą odpowiednio:

- Oszacowanie minimalne
 - w wariantcie bez RSS w roku [REDACTED],
 - w wariantcie z RSS w roku [REDACTED],
- Oszacowanie maksymalne
 - w wariantcie bez RSS w roku [REDACTED],
 - w wariantcie z RSS w roku [REDACTED].

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jednokierunkową analizę scenariuszy skrajnych. Zmieniane parametry i ich nowe wartości wraz z wynikami przedstawione są w tabeli poniżej.

Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego związane z wprowadzeniem finansowania infliksymbabu w ramach programu terapeutycznego (lekowego) wahały się w ramach przeprowadzonych analiz wrażliwości w wariantcie bez RSS [REDACTED]

[REDACTED]

Natomiast wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego związane z wprowadzeniem finansowania infliksymabu w ramach programu terapeutycznego (lekowego) z uwzględnieniem RSS wahały się w ramach przeprowadzonych analiz wrażliwości [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne, scenariusz podstawowy

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość nowa	Wydatki inkrementalne w kolejnych latach (w mln PLN)						
			2012		2013		2014		
			2012	2013	2012	2013	2012	2013	
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
	[REDACTED]	[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
		[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
		[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
		[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
		[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
		[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
		[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
		[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
		[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1
		[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1

6 Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak

7 Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitik:

W projekcie programu niedostateczna odpowiedź na leczenie standardowe definiowana jest jako „ocena > 6 punktów w skali Mayo”. W literaturze jako odpowiedź przyjmuje się zwykle wynik ≥ 3 pkt. I tak pacjent rozpoczynający terapię standardową z wynikiem Mayo 10-12 (wynik 11-12 uważa się za postać ciężką), mimo uzyskania odpowiedzi (spadek wyniku Mayo o 3 pkt.), będzie jednocześnie spełniał kryteria „niedostatecznej odpowiedzi”, ponieważ jego wynik Mayo będzie wynosił 7-9 pkt.

„Jednoznacznie popieram sformułowane wskazania do leczenia infliximabem, jednak z przykrością stwierdzam że nie uwzględniono w nich dzieci. (...) Program refundacji powinien objąć dzieci >6 rż, podobnie jak w przypadku leczenia choroby Lesniowskiego-Crohna”.

„Byłoby jeszcze lepiej, aby po uzyskaniu odpowiedzi/remisji klinicznej, leczenie to mogło być kontynuowane do 46 tygodnia (lek podawany co 8 tygodni) celem utrzymania remisji”

„Pragnę również zwrócić uwagę na co prawda drobne, ale świadczące o braku staranności zapisy dotyczące badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programów. Badanie składników morfotycznych krwi wraz z oceną rozkładu krwinek białych, zwanych zwyczajowo rozmazem. Dziś badania te wykonują automaty oparte o technikę cytometrii przepływowej lub pomiary impedancji i wszystkie parametry, łącznie ze stężeniem hemoglobiny nie będącej parametrem klasycznej morfologii, pojawiają się na jednym wydruku. Metoda rozmazu ręcznego jest metodą referencyjną stosowaną także w przypadkach stwierdzenia anomalii w wynikach komputerowych. W świetle powyższego dziwi, że to samo badanie w proponowanych programach jest opisane na trzy różne sposoby:

1. w programie leczenia chLC – jako morfologia krwi obwodowej;
2. w programie indukcji remisji WZJG – jako

badanie przy kwalifikacji: ilość krwinek białych

liczba krwinek czerwonych

poziom hemoglobiny

płytki krwi

hematokryt

monitorowanie leczenia

morfologia z rozmazem

Bałagan pogłębia fakt, że badania składników morfotycznych nie są nawet wymienione w kolejności (na liście pkt 1, 2, 3, 4 i 16).

Dziwi również obowiązek oznaczania w programie „Indukcji remisji WZJG” odczynu Biernackiego (OB.). Parametr ten jest coraz rzadziej mierzony, jako mniej miarodajny niż stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i wiele laboratoriów z niego zrezygnowało. Wpisywanie OB. do katalogu badań jest chyba pomyłką. Do niedawna gdy nie wszystkie laboratoria oznaczały CRP, Ob. mogło być traktowane jako badanie alternatywne. OB. nie może być badaniem obligatoryjnym.

Dla porządku należałoby wprowadzić w obu programach oznaczanie skrótów, które się potem stosuje. W programie leczenia chLC brak tylko CRP, w „WZJG” paru. Nie oznaczamy również poziomu kreatyniny, tylko jej stężenie, oznaczamy liczbę, a nie ilość krwinek białych. Nieprawidłowe jest określenie „stężenie elektrolitów” bo mają być oznaczone stężenia różnych elektrolitów.

W badaniach diagnostycznych „Indukcje remisji WZJG” jest pozycja „badanie endoskopowe” co może sugerować, że powinno być ono wykonane bezpośrednio przed zakwalifikowaniem do leczenia. Program jest terapią ratunkową, dedykowaną pacjentom w zasadzie kwalifikującym się do kolektomii, u których wykonanie badania endoskopowego może grozić perforacją jelita. Dla lekarza jest oczywiste czy i jakie badanie musi i może wykonać, natomiast dla kontrolera z NFZ rektoskopia wcale nie musi oznaczać badania endoskopowego i szpital może być karany za nienarażanie pacjenta na niebezpieczeństwo”.

8 Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej proponowane jest rozwiązanie, [REDACTED]

Tabela 43. Wielkość uwolnionych środków – rozwiązanie proponowane przez wnioskodawcę

Rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wielkość uwolnionych środków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwagi analityka:

1. W przedstawionych obliczeniach nie uwzględniono [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].
2. W przypadku uwzględnienia [REDACTED] prognozowane oszczędności pokryją inkrementalne wydatki tylko w przypadku [REDACTED], natomiast w przypadku [REDACTED] i dla całego okresu [REDACTED] oszczędności nie będą wystarczające aby pokryć przewidywany wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Remicade (infliksymab) we wnioskowanym wskazaniu w ramach zaproponowanego programu lekowego.

9 Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1 Rekomendacje kliniczne

Tabela 44. Rekomendacje kliniczne – leczenie ciężkiej postaci WZJG

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Prescrire (Francja) 2012</p>	<p>Infliksymbab u pacjentów z WZJG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niepowodzenia lub nietolerancji leczenia standardowego (pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne) w ostateczności przed operacją, infl ksymbab pozwala uzyskać remisję u 20% pacjentów z WZJG. Niektóre dowody wskazują również zmniejszenie częstości kolektomii. • przeciwciała anty-TNF-alfa często wywołują poważne działania niepożądane, w szczególności immunosupresyjne. Ich stosowanie zwiększa ryzyko poważnych chorób zakaźnych, w tym gruźlicy, zapalenia płuc, legionelloza, nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B, a także grzybic • do innych działań niepożądanych należą: zaburzenia trawienia, reakcje nadwrażliwości, zaburzenia hematologiczne, choroby autoimmunologiczne (np. toczeń), zaostrzenia niewydolności serca, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie węzłów chłonnych, martwica naskórka • przeciwciała anty-TNF-alfa zwiększają częstość występowania nowotworów (chłoniaka), pogarszają choroby demielinizacyjne takie jak stwardnienie rozsiane • oprócz typowych dla anty-TNF-alfa efektów ubocznych, przyjmujący infl ksymbab narażeni są na owrzodzenia skóry i ostre lub opóźnione reakcje związane z infuzją. Reakcje te są główną przyczyną przerywania leczenia infliksymbabem. Zgłaszano również ciężkie zapalenie wątroby. Powstawanie przeciwciał przeciw infliksymbabowi wiąże się ze skróceniem odpowiedzi terapeutycznej i wzrostem częstości występowania reakcji nadwrażliwości • infliksymbabu nie można stosować u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA) • u dzieci niektóre działania niepożądane infliksymbabu są częstsze niż u dorosłych: reakcje podczas infuzji, infekcje, niedokrwiłość, złamania kości. Przypadki chłoniaków T-komórkowych, często śmiertelnych, występowały częściej u młodzieży. Niektóre ciężkie działania niepożądane anty-TNF-alfa u dzieci są nadal słabo poznane: śmierć, nowotwory, choroby neurologiczne, układu pokarmowego, wątroby i dróg żółciowych, hematologiczne.
<p>CAG (Kanada) 2011</p>	<p>Pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego, ciężkiego WZJG powinni otrzymywać w ramach leczenia pierwszej linii dożylnie kortykosteroidy. W ramach drugiej linii leczenia powinno się stosować cyklosporynę lub infliksymbab. Długoterminowe leczenie za pomocą cyklosporyny lub infl ksymbabu nie jest zalecane. Leczenie chirurgiczne powinno być stosowane w przypadku braku reakcji na leczenie steroidami lub leczenie cyklosporyną lub infliksymbabem. Wyniki dostępnych badań wskazują, że leczenie cyklosporyną lub infl ksymbabem stanowi skuteczną opcję alternatywną w przypadku nietolerancji lub braku skuteczności leczenia steroidowego.</p> <p><u>Konsensus postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim WZJG:</u></p> <p>W ramach I linii należy stosować leczenie dożylnie kortykosteroidami, następnie po trzech dniach obserwacji należy podzielić pacjentów na reagujących na leczenie I linii oraz bez odpowiedzi na leczenie I linii. W przypadku pacjentów reagujących na leczenie I linii należy podawać kortykosteroidy doustnie oraz rozszerzyć terapię o azatioprynę, 6-merkaptopurynę lub kwas 5-aminosalicylowy. W przypadku braku reakcji na leczenie I linii należy rozważyć przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego lub rozpocząć farmakoterapię w ramach II linii leczenia. W ramach zabiegu chirurgicznego należy przeprowadzić całkowitą lub częściową kolektomię wraz z ileostomią. Farmakologiczne leczenie II linii to dożylnie podanie cyklosporyny lub infliksymbabu. Po pięciu-siedmiu dniach obserwacji należy ponownie podzielić pacjentów na reagujących na leczenie II linii oraz na pacjentów bez odpowiedzi na leczenie II linii. W przypadku braku odpowiedzi hna leczenie II linii należy przeprowadzić całkowitą lub częściową kolektomię wraz z ileostomią. Z kolei w przypadku pacjentów reagujących na leczenie II linii: należy przestawić pacjentów na ustne przyjmowanie cyklosporyny, następnie zainicjować podawanie azatiopryny lub 6-merkaptopuryny, w odniesieniu do infliksymbabu – zalecana jest dodatkowa indukcja leku w 2. i 6. tygodniu leczenia, a następnie dodatkowe podawanie infl ksymbabu w ramach leczenia podtrzymującego.</p>
<p>ACG (USA) 2010</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia ciężkiej postaci WZJG</u></p> <p>Pacjent z ciężkim WZJG oporni na leczenie doustne prednizonem oraz aminosalicylanami, mogą być leczeni infliksymbabem w dawce 5 mg / kg, pod warunkiem, że pilna hospitalizacja pacjenta nie jest konieczna. Pacjent, który wykazuje poważne działania niepożądane powinien przyjmować w warunkach szpitalnych dożylnie leki steroidowe. Brak poprawy stanu zdrowia pacjenta w przeciągu 3 – 5 dni w wyn ku zastosowania ww. terapii może wskazywać na potrzebę kolektomii lub leczenie dożylnie cyklosporyną. Infliksymbab może być również skuteczny w zapobieganiu kolektomii u pacjentów nieprzyjmujących dożylnie leków steroidowych. Natomiast skuteczność infl ksymbabu stosowanego długoterminowo nie jest poznana.</p> <p>Infliksymbab w dawce 5 mg / jest wskazany u pacjentów, którzy nie wymagają natychmiastowej hospitalizacji, ale którzy doświadczają ostrych objawów choroby pomimo przyjmowania optymalnych dawek steroidów doustnych (40 - 60 mg na dobę prednizonu), doustnych aminosalicylanów (4 - 6 g sulfasalazyny, 4,8 g mesalminy lub 6,75 g balsalazyd) oraz miejscowych leków. Z kolei podstawą terapią u pacjentów wymagających hospitalizacji jest dożylnie podawanie steroidów w dziennej dawce do 300 mg hydrokortyzonu lub 60 mg metyloprednizolonu.</p>
<p>ECCO (Europa) 2008</p>	<p><u>WZJG oporna na glikokortykosteroidy dożylnie</u></p> <p>Druga linia leczenia – cyklosporyną, infliksymbabem, takrolimusem – często będzie odpowiednia. Jeśli jest obserwowane pogorszenie kliniczne lub brak poprawy w ciągu 4-7 dni zaleca się kolektomię.</p> <p><u>WZJG oporna na leki immunomodulujące</u></p>

Program Lekowy – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
	<p>Powinno się rozważyć infl ksymbab lub kolektomię. Nie jest rekomendowane kontynuowanie leczenia, które nie prowadzi do uzyskania remisji bez przyjmowania steroidów (steroid-free remission).</p> <p><u>Terapia podtrzymująca</u></p> <p>U pacjentów odpowiadających na leczenie infliksymbabem jest on rekomendowany jako terapia podtrzymująca. U pacjentów wcześniej nie leczonych azatiopryną którzy odpowiadają na leczenie infliksymbabem, azatiopryna może być stosowana zamiast infliksymbabu jako terapia podtrzymująca.</p> <p>Jednoczesne stosowanie infl ksymbabu z lekiem immunosupresyjnym przez co najmniej 6 miesięcy jest rekomendowane w celu obniżenia immunogenności.</p> <p>Z powodu braku dowodów, nie można wydać rekomendacji odnośnie czasu trwania leczenia azatiopryną lub infliksymbabem, jednakże wydłużone stosowanie tych leków może być rozważone w przypadku zaistnienia takiej potrzeby.</p>
<p>PTGE (Polska) 2007</p>	<p>Ciężki rzut WZJG – W nielicznych przypadkach już wstępne badanie pacjenta wskazuje na obecność megacolon toxicum lub perforacji okrężnicy, które wymagają leczenia chirurgicznego. U pozostałych chorych wdrażane jest intensywne leczenie zachowawcze, obejmujące uzupełnianie niedoborów oraz stosowanie glukokortykosteroidów i niekiedy antybiotyków. U wielu chorych, zwłaszcza z nudnościami i/lub wymiotami, istnieją wskazania do żywienia pozajelitowego. Spośród kortykoidów podaje się dożylnie hydrokortyzon lub metyloprednizolon w dawkach wynoszących odpowiednio 300 i 60 mg/dobę. Antybiotyki podawane dożylnie powinny mieć szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego. Najczęściej używa się cyprofloksacyny (0,4–0,8 g/dobę) i metronidazolu działającego na florę beztlenową (1,5 g/dobę). Czas intensywnego leczenia zachowawczego ciężkiego rzutu jest ograniczony do 7–10 dni, po których należy rozważyć operację. Prospektywne obserwacje kliniczne sugerują, że operację można przewidzieć na podstawie dwóch objawów – 8 lub więcej wypróżnień na dobę albo 3–8 wypróżnień na dobę i wysokiego stężenia CRP (>45 mg/l), które utrzymują się w 3. dniu parenteralnego leczenia glukokortykosteroidami. Od kilku lat w tej grupie pacjentów stosuje się cyklosporynę podawaną dożylnie w dawce 2 mg/kg m.c./dobę przez 5–7 dni. Jeśli i to leczenie nie przyniesie poprawy, chorzy powinni być operowani.</p> <p>Nowym lekiem zapobiegającym kolektomii może być infliksymbab w dawce 4–5 mg/kg m.c. Preparat ten, będący chimerycznym przeciwciałem przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α, zyskał pozytywną opinię także jako lek indukujący i podtrzymujący remisję w średnio ciężkich lub ciężkich przypadkach colitis ulcerosa. Obecnie przyjmuje się, że wskazaniem do użycia infliksymbabu jest aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego nieodpowiadające na leczenie glukokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi. W leczeniu indukcyjnym lek stosuje się dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. wg schematu 0–2–6 tyg. U chorych z dobrą odpowiedzią podawanie infliksymbabu powinno być kontynuowane w regularnych odstępach 8-tygodniowych. Czas leczenia podtrzymującego nie został do tej pory określony. Z dotychczasowych badań wynika, że może ono trwać do roku.</p>

9.2 Rekomendacje refundacyjne

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne – leczenie ciężkiej postaci WZJG

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>NICE (Wielka Brytania) Grudzień 2011</p>	<p>Niniejsze wytyczne odnoszą się do stosowania infl ksymbabu (trzy dawki leku) w przypadku zaostrzenia się objawów ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <ul style="list-style-type: none"> Infliksymbab jest zalecany w leczeniu zaostrzonych objawów ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana – na podstawie starannej oceny ryzyka i korzyści wynikających z leczenia pacjenta. U osób, które nie spełniają ww. kryteriów, infliksymbab powinien być stosowany w leczeniu poważnych, zaostrzonych objawów aktywnego WZJG w ramach badań klinicznych.

9.3 Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 46. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Remicade (infliksymbab) w WZJG - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Francja	Prescrire 2012		+		W przypadku niepowodzenia lub nietolerancji leczenia standardowego (pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne) w ostateczności przed operacją, infliksymbab pozwala uzyskać remisję u 20% pacjentów z WZJG. Niektóre dowody wskazują również zmniejszenie częstości kolektomii. Długoterminowe ryzyko, zwłaszcza zakaźne i rakaotwórcze oznacza że infliksymbab powinien być podawany (proponowany) tylko pacjentom dobrze poinformowanym (o możliwych działaniach niepożądanych) i szczególnie monitorowanym.

Program Lekowy – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

	Kanada	CAG 2011		+		W ramach drugiej linii leczenia ciężkiego WZJG powinno się stosować cyklosporynę lub infliksymbab. Długoterminowe leczenie za pomocą cyklosporyny lub infl ksymbabu nie jest zalecane.
	USA	ACG 2010		+		Infl ksymbab jest wskazany u pacjentów, którzy nie wymagają natychmiastowej hospitalizacji, ale którzy doświadczają ostrych objawów choroby pomimo przyjmowania optymalnych dawek steroidów, doustnych aminosalicylanów oraz miejscowych leków. Infl ksymbab może być również skuteczny w zapobieganiu kolektomii u pacjentów nieprzyjmujących dożylnie leków steroidowych. Natomiast skuteczność infliksymbabu stosowanego długoterminowo nie jest poznana
	Polska	PTGE 2007	+			Obecnie przyjmuje się, że wskazaniem do użycia infliksymbabu jest aktywne WZJG nieodpowiadające na leczenie gl kokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi.
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	NICE Grudzień 2011		+		Infl ksymbab jest zalecany u pacjentów w przypadku zaostrzenia się objawów ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana – na podstawie starannej oceny ryzyka i korzyści wynikających z leczenia pacjenta. U osób, które nie spełniają ww. kryteria, infliksymbab powinien być stosowany w leczeniu poważnych, zaostrzonych objawów aktywnego WZJG w ramach badań klinicznych.

10 Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Program Lekowy – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

████	████	████████████████████	██
████	████	████████	██
██	████████████████	██	██
██████	████	████████	██
██████	██	██	██
██	████	████████████████████	██
██	████	████████████████	██
████	████	████████	██
████	████	████████████████████	██
████	████	████████████████	██
████	████	████████████████████	██
████	████	████████████████	██
████	████	████████████████████	██
████	████	████████████████	██
████	████	████████████████	██
████	████████████████	████████████████	██
██	████	████████████████	██
████	████	████████████████	██
████	████	████████████████	██

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Remicade (infliksymab) jest finansowany w █████ UE i EFTA (na █████, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany █████ odpłatnością. W █████ stosowane są instrumenty podziału ryzyka.


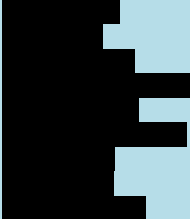
Rozpatrywany lek jest finansowany w █████ o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (████████████████████). We wspomnianych krajach lek jest finansowany najczęściej █████ odpłatnością. █████ odpłatność wynosi █████, natomiast █████ refundację ograniczono █████. Dodatkowo █████ refundację ograniczono █████. █████ stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

11 *Opinie ekspertów*

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 48. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Remicade w ciężkim aktywnym WZJG

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>Nie znajduję argumentów „przeciw”. Jest to metoda leczenia powszechnie uznana w świecie jako korzystna u pacjentów ze średnio ciężkim i ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Jest to alternatywa cyklosporyny i/lub kolektomii, ujęta w wytycznych europejskich jak i przygotowywanych także wytycznych polskich. Dotychczas pacjenci mogli być leczeni (i byli) wyłącznie „za zgodą płatnika”, wprowadzenie programu ujednotoci kryteria i wydawanie tych samych środków będzie łatwiejsze do kontroli. (...)</p> <p>Brak programu utrudnia leczenie tych pacjentów w ośrodkach referencyjnych, ponieważ rozliczenia w ramach JGP jest wysoce niekorzystne dla szpitali i jednocześnie sprawia iż pacjent musi co najmniej 2 tygodnie pomiędzy dawkami spędzić w szpitalu.</p> <p>Wprowadzenie programu znacznie ułatwi tą standardową terapię i zmniejszy jej obecne koszty prowadzone podczas długich hospitalizacji „za zgodą płatnika”.</p>	Brak argumentów.	<p>W pełni popieram finansowanie w tej postaci opisanych we wskazaniach projektu, a więc najczęściej chorych, tym lekiem. Skuteczna indukcja remisji u pacjentów którzy odpowiedzą na leczenie wiąże się nie tylko z poprawą jakości życia i możliwością powrotu tych chorych do pracy, ale także z możliwością zachowania jelita grubego. Pacjenci ci powinni mieć możliwość i dostęp do nowoczesnej, a jednocześnie już standardowej na świecie terapii ratunkowej, bo tak ten program należy odczytywać.</p>
	<p>Zarówno indukcja remisji, jak i podtrzymania lekami z grupy inhibitorów TNF-α, jest uznaną metodą terapii opornego na leczenie konwencjonalne WZJG. Korzystne działanie infliksymabu w WZJG zostało potwierdzone w badaniach ACT-1 i ACT-2 (2005 rok). Badania nowsze potwierdzają również działanie adalimumabu. Możliwość osiągnięcia poprawy, a nawet remisji u pacjentów, którzy nie reagują na stosowanie farmakoterapii jest ostatnią szansą na uniknięcie kolektomii.</p> <p>Leczenie infliksymabem we WZJG zostało ostatnio zarejestrowane w UE dla dzieci powyżej 6 roku życia (badanie Hyamsa) i też powinno być w programie uwzględnione.</p>	Nie widzę żadnych przeciwwskazań do finansowania programu ze środków publicznych, szczególnie, że program w tym kształcie dotyczy najczęściej chorych, których terapia może uchronić przed zabiegiem kolektomii zarówno w krótkim, jak i długim okresie czasu.	<p>Uważam, że finansowanie postępowania ratunkowego, jakim jest w prezentowanym projekcie indukcja remisji WZJG infliksymabem, przybliży Polskę do standardów leczenia nieswoistych zapaleń jelita (NZJ) obowiązujących w Europie i zaleceń towarzystw naukowych. Należy pamiętać, że celem terapii biologicznej jest, oprócz uzyskania remisji, także poprawa jakości życia pacjentów i ich normalne funkcjonowanie w społeczeństwie.</p>

Program Lekowy – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

	<p>1. Terapia infliximabem wykazuje stosunkowo wysoką skuteczność w indukcji remisji i podtrzymaniu remisji u dzieci i dorosłych, którzy nie odpowiadają na leczenie steroidami</p> <p>2. W przeciwieństwie do leków steroidowych wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu zmian śluzówkowych</p> <p>3. Pozwala uniknąć leczenia chirurgicznego u znacznego odsetka pacjentów</p> <p>4. Leczenie obciążone jest niewielkim odsetkiem powikłań bezpośrednich i odległych</p>	<p>Wysoki koszt leczenia</p>	<p>Jednoznacznie popieram sformułowane wskazania do leczenia infliximabem, jednak z przykrością stwierdzam że nie uwzględniono w nich dzieci.</p> <p>Obecnie w krajach Europy i w USA wskazaniem do leczenia infliximabem jest wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Infliximab nie wykazuje tak wysokiej skuteczności w tej jednostce chorobowej jak w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jednak ustalone są szczegółowe wskazania do zastosowania tego leku.</p> <p>Alternatywą do leczenia Infliximabem są często nasilone działania uboczne steroidoterapii lub leczenie chirurgiczne- kolektomia.</p> <p>Program refundacji powinien objąć dzieci >6 rż, podobnie jak w przypadku leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.</p>
	<p>Infliksymab jest skuteczny w aktywnym WZJG, wywołując w 8 tygodniu od podania pierwszej dawki poprawę kliniczną u 60-70% i pełną remisję u 30-40% chorych, u których zawiodły inne metody leczenia przeciwzapalnego (preparaty 5-ASA, glukokortykosteroidy i leki immunosupresyjne). Jest też lekiem zapobiegającym kolektomii u chorych z ciężkim ostrym rzutem WZJG niereagującym na dożylnie leczenie glukokortykosteroidami.</p>	<p>Wadą leczenia infliksymabem są działania niepożądane, które występują nie częściej niż przy placebo, ale mogą być groźne. W badaniach ACT poważne powikłania (infekcje, nowotwory i neuropatie) dotyczyły łącznie 3,5% chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego leczonych infliksymabem.</p>	<p>Zdecydowanie popieram finansowanie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego infliksymabem.</p>
	<p>Dobrze kontrolowane badania kliniczne, a w ślad za nimi szeroka praktyka, dowiodły wysokiej skuteczności Remicade w leczeniu ciężkich zaostrzeń wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dotyczy to przypadków, w których choroba stwarza zagrożenie życia i jest oporna na standardowe leczenie mesalazyną, kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Badania ACT 1 i ACT 2 (4) wykazały, że już 8 tygodni po leczeniu indukcyjnym dawką 5mg/kg odsetek uzyskanych odpowiedzi klinicznych i/lub remisji wynosi 69% (ACT 1) i 61% (ACT 2) z istotnością statystyczną $p < 0,001$ wobec placebo.</p> <p>W efekcie zastosowanie Remicade w leczeniu indukcyjnym w wielu przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie ryzyka śmierci - rozwiązuje problem oporności na leczenie standardowe - ogranicza/eliminuje potrzebę leczenia chirurgicznego u chorych z ciężkim rzutem choroby nie odpowiadającym na leczenie glikokortykosteroidami 	<p>-</p>	<p>Całym sercem, wiedzą i doświadczeniem popieram potrzebę finansowania ze środków publicznych indukcyjnego leczenia zaostrzeń wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Byłoby jeszcze lepiej, aby po uzyskaniu odpowiedzi/remisji klinicznej, leczenie to mogło być kontynuowane do 46 tygodnia (lek podawany co 8 tygodni) celem utrzymania remisji.</p>

12 Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego: Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”.

Pismem z dnia 18.04.2012 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.

Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący ciągłe zmiany w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarnin). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. U niektórych pacjentów prowadzi do powstania owrzodzeń. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

Choroba występuje na całym świecie, ale ze znacznie większą częstością u rasy białej, w krajach wysokorozwiniętych Europy i Ameryki Północnej. Szczyt zachorowalności przypada na 20-40 r.ż. W Europie zapadalność na WZJG utrzymuje się na stałym poziomie ok. 10/100 tys. ludzi. Dokładne informacje na temat sytuacji epidemiologicznej w Polsce nie są znane.

Decyzja o sposobie leczenia (zachowawcze czy operacyjne) oraz wybór leku i drogi jego podania zależą od: rozległości zmian; stopnia aktywności i przebiegu choroby (częstość nawrotów, możliwość utrzymania długotrwałej remisji, reakcja na stosowane wcześniej leki, działania niepożądane leków w przeszłości, objawy pozajelitowe).

Leczenie farmakologiczne WZJG w zależności od ciężkości stanu klinicznego obejmuje:

- Rzut lekki i umiarkowany – jeżeli zmiany są ograniczone do dalszego odcinka jelita grubego, leczenie rzutu lekkiego można prowadzić w warunkach ambulatoryjnych. Konieczne jest zapewnienie dowozu odpowiedniej ilości kalorii i białka. Należy wyeliminować z diety mleko. Niekiedy konieczne staje się przetoczenie krwi i uzupełnienie niedoborów elektrolitowych drogą dożylną.
- Rzut ciężki – zaleca się zastosowanie GKS (60 mg/d metyloprenizolonu lub 400 mg/d hydrokortyzonu). U chorych nietolerujących GKS alternatywą jest zastosowanie cyklosporyny. Leczeniem drugiego rzutu jest cyklosporyna (2 mg/kg/d), infliksymab (5 mg/kg jednorazowo) lub takrolimus.

Alternatywne technologie medyczne

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

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi i opiniami ekspertów w przypadku ostrego, ciężkiego WZJG w ramach leczenia drugiej linii (WZJG oporna na glikokortykosteroidy dożylnie) komparatorami dla infliksymabu są cyklosporyna lub zabieg kolektomii.

Cyklosporyna znajduje się na wykazie leków refundowanych i jest refundowana w ramach wskazania off-label: Choroby autoimmunizacyjne. Kolektomia jest rozliczana w ramach procedury JGP F51: Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit.

Skuteczność kliniczna

Infliksymab vs placebo

Do analizy włączono 2 badania (Sands 2001, Jarnerot 2005) z randomizacją. Należy mieć na uwadze, iż we włączonych badaniach infliksymab był podawany tylko w jednej dawce, co nie jest zgodne ze schematem

wynikającym z ChPL i zaproponowanego projektu programu – może to mieć wpływ zarówno na wyniki skuteczności jak i bezpieczeństwa.

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 14 dni) zabieg kolektomii został przeprowadzony u 1/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 3/3 w grupie placebo. W badaniu Jarnerot 2005 (okres obserwacji 90 dni) natomiast zabieg kolektomii wykonano u mniejszego odsetka pacjentów w grupie infliksymabu (7/24) niż w grupie placebo (14/21) – ryzyko względne wyniosło 0,44 (95%CI: 0,22; 0,87). W publikacji Gustavsson 2010 (okres obserwacji 3 lata) zabieg kolektomii został przeprowadzony u 12/24 pacjentów w grupie infliksymabu i 16/21 w grupie placebo (p=0,012).

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 14 dni) kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie nie spełniło 4/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (1/3 w grupie 5 mg) oraz 3/3 w grupie placebo. W badaniu Jarnerot 2005 (okres obserwacji 90 dni) całkowita remisja kliniczna i endoskopowa wystąpiła u 6/15 pacjentów w grupie infliksymabu i 2/6 pacjentów w grupie placebo.

W publikacji Gustavsson (okres obserwacji 3 lata) nie obserwowano różnic pomiędzy grupami infliksymabu i placebo w ocenie jakości życia wg kwestionariusza SF-36 i SHS.

Porównanie pośrednie

Jedynym punktem końcowym raportowanym we wszystkich badaniach w analizie klinicznej (Jarnerot 2005, Sands 2001, Lichtiger 1994, D'Haens 2001) był odsetek przeprowadzonych kolektomii [REDACTED].

Dla okresu 0-3 miesiące prawdopodobieństwo kolektomii przy uwzględnieniu wszystkich możliwych badań wynosi odpowiednio: dla infliksymabu 0,23 (95%CI: 0,05; 0,56), dla cyklosporyny 0,58 (95%CI: 0,22; 0,88), dla placebo/metyloprednizonu 0,67 (95%CI: 0,46; 0,85), zaś w przypadku wyłączenia badania D'Haens 2001 prawdopodobieństwo kolektomii wynosi: dla infliksymabu 0,24 (95%CI: 0,05; 0,56), dla cyklosporyny 0,48 (95%CI: 0,09; 0,89), dla placebo 0,67 (0,46; 0,85). Dla okresu 3-12 miesięcy prawdopodobieństwo kolektomii wynosi: dla infliksymabu 0,27 (95%CI: 0,00; 0,92), dla cyklosporyny 0,18 (95%CI: 0,00; 0,70), dla placebo/metyloprednizonu 0,14 (95%CI: 0,00; 0,47).

Informacje dodatkowe

W ramach przeprowadzonego w przeglądzie systematycznym wyszukiwania odnaleziono dodatkowo dwa abstrakty – Overland 2011 (dot. badania Florholmen 2011) i Laharie 2011 (dotyczy badania CYSIF). Badanie Florholmen 2011 zostało opublikowane po dacie wyszukiwania ale włączono je do analizy klinicznej. Badanie CYSIF pozostaje nieopublikowane, dostępne są jedynie wyniki z abstraktu Laharie 2011.

Dla porównania infliksymabu z cyklosporyną (Laharie 2011) częstość niepowodzenia leczenia wyniosła 60% w grupie cyklosporyny i 54% w grupie infliksymabu (p=0,49). Odpowiedź na leczenie w dniu 7 obserwowano u 84% pacjentów w grupie cyklosporyny i 86% pacjentów w grupie infliksymabu (p=0,76). Do dnia 98. zabieg kolektomii został przeprowadzony u 10 (18%) pacjentów w grupie cyklosporyny i 13 (21%) pacjentów w grupie infliksymabu. Podczas badania nie odnotowano żadnej śmierci, a poważne zdarzenia niepożądane obserwowano u 9 pacjentów (10 zdarzeń) w grupie cyklosporyny i 16 pacjentów (16 zdarzeń) w grupie infliksymabu.

Dla porównania infliksymabu z prednizolonem (Florholmen 2011) odpowiedź na leczenie lub poprawa po 7 dniach wystąpiły u 13/13 pacjentów w grupie infliksymabu i u 3/13 pacjentów w grupie prednizonu, natomiast kolektomia została przeprowadzona u 0/13 pacjentów w grupie infliksymabu i u 3/13 pacjentów w grupie prednizonu. Kolektomia późna (w trakcie fazy przedłużonej obserwacji) została wykonana u 6/13 pacjentów pierwotnie randomizowanych do grupy infliksymabu, 0/7 pacjentów którzy zmienili leczenie na infliksymab po 7 dni i u 1/3 pacjentów w grupie prednizonu którzy nie zmienili leczenia na infliksymab.

Skuteczność praktyczna

Brak informacji.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 12 tygodni) ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu wystąpiły u 2/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 2/3 pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 0/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 1/3 pacjentów w grupie placebo, natomiast zdarzenia niepożądane po infuzji wystąpiły u 1/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (1/3 w grupie 5 mg) oraz u 0/3 pacjentów w grupie placebo.

W publikacji Gustavsson 2010 (okres obserwacji od 3 miesięcy do 3 lat) liczba pacjentów hospitalizowanych wyniosła 2/24 w grupie infliksymabu i 6/21 w grupie placebo.

Zgodnie z ChPL wśród działań niepożądanych związanych z podaniem Remicade występujących często i bardzo często należy wyróżnić: zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes) typu B, zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień), neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego, depresja, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędniakowego, niedoczulica, parestezja, zapalenie spojówek, tachykardia, kołatania serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa, bóle brzucha, nudności, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców, zakażenie układu moczowego, reakcje związane z infuzją, ból, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.

Dodatkowo FDA informuje o:

- przypadkach występowania rzadkiego nowotworu białych krwinek – wątrobowośledzionowego chłoniaka T–komórkowego (ang. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma, HSTCL) u nastoletnich lub młodych chorych leczonych w przebiegu choroby Crohna lub WZJG inhibitorami TNF, azatiopryną i/lub merkaptopuryną,
- przypadkach pneumocystozy (ang.pneumocystis pneumonia, PCP) leczonych antagonistami TNF- α ,
- przypadkach ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych u dorosłych leczonych infliksymabem,
- ryzyku rozwoju infekcji (inwazyjnych zakażeń grzybiczych) u chorych leczonych infliksymabem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), w której porównano opłacalność stosowania infliksymabu w porównaniu z [REDACTED]. Analizę przeprowadzono dla 12-miesięcznego horyzontu czasowego.

Wg przedstawionego modelu terapia infliksymabem wiąże się z uzyskaniem dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu oraz dodatkowymi kosztami w porównaniu do [REDACTED].

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica wyników zdrowotnych (QALYG)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego – wariant z RSS			
Różnica kosztów [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego – wariant bez RSS			
Różnica kosztów [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W zależności od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka i sposobu liczenia, progowe ceny zbytu netto przedstawiają się następująco:

Komparator	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oszacowano wydatki związane z wprowadzeniem finansowania infliksymbabu w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach programu terapeutycznego (lekowego).

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy zakładającej [REDACTED].

Oszacowano, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remicade w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)” spowoduje wzrost nakładów finansowych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia o:

- w wariantcie bez RSS w roku [REDACTED],
- w wariantcie z RSS w roku [REDACTED].

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu dotyczą:

- rozszerzenia programu o dzieci >6 r.ż.;
- modyfikacji zapisów dot. badań diagnostycznych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Najnowsze rekomendacje kliniczne światowe (Prescrire 2012, CAG 2011, ACG 2010) i polskie (PTGE 2007) dotyczące WZJG pozytywnie oceniają stosowanie infliksymbabu u określonych grup pacjentów (druga linia ostrego, ciężkiego rzutu WZJG).

Rekomendacja refundacyjna NICE zaleca infliksymbab u pacjentów z zaostrzeniami ciężkiej, aktywnej postaci WZJG, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub jej stosowanie jest klinicznie niewłaściwe.

Uwagi dodatkowe

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Remicade (infliksymbab) jest finansowany w [REDACTED] UE i EFTA (na [REDACTED], dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany [REDACTED] odpłatnością. W [REDACTED] stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w [REDACTED] o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita ([REDACTED]). We wspomnianych krajach lek jest finansowany najczęściej [REDACTED] odpłatnością. [REDACTED] odpłatność wynosi [REDACTED], natomiast [REDACTED] refundację ograniczono [REDACTED]. Dodatkowo [REDACTED] refundację ograniczono [REDACTED]. [REDACTED] stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

13 Źródła

Piśmiennictwo

ACG 2010	Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee Kornbluth et al. American Journal of Gastroenterology 2010; 105:501–523
CAG 2011	Treatment of Hospitalized Adult Patients With Severe Ulcerative Colitis: Toronto Consensus Statements Bitton et al. American Journal of Gastroenterology 2012; 107:179–194
D'Haens 2001	Intravenous Cyclosporine Versus Intravenous Corticosteroids as Single Therapy for Severe Attacks of Ulcerative Colitis D'Haens et al. Gastroenterology 2001;120:1323–1329
ECCO 2008	European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management Travis et al. Journal of Crohn's and Colitis (2008) 2, 24–62
Filippi 2011	Does Anti-TNF Therapy Reduce the Requirement for Surgery in Ulcerative Colitis? A Systematic Review Filippi et al. Current Drug Targets, 2011 Sep;12(10):1440-7.
Florholmen 2011	Short-and Long-Term Clinical Outcomes of Infliximab in Fulminant Ulcerative Colitis Florholmen et al. Ulcers Volume 2011, Article ID 156407
Ford 2011	Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis Ford et al. American Journal of Gastroenterology 2011 Apr;106(4):644-59
Gustavsson 2010	Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis – 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study Gustavsson et al. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2010; 32: 984–989
Huang 2011	A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- α blockers on ulcerative colitis Huang et al. European Journal of Clinical Pharmacology (2011) 67:759–766
Informacje FDA	http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM193310.pdf http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm119034.htm#tnf http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2_01_cber_safety%20revision2.pdf http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm
Jarnerot 2005	Infliximab as Rescue Therapy in Severe to Moderately Severe Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Study Jarnerot et al. Gastroenterology 2005;128:1805–1811
Laharie 2011	Cyclosporin Versus Infliximab in Severe Acute Ulcerative Colitis Refractory to Intravenous Steroids: A Randomized Trial Laharie et al. AGA Abstracts S-112, 619
Lichtiger 1994	Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy Lichtiger et al. The New England Journal of Medicine 1994 Jun 30;330(26):1841-5
NICE 2011	Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis NICE technology appraisal guidance 163 Issue date: December 2008 Review date: December 2011
Nikfar 2011	A Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy and Adverse Events of Infliximab in Comparison to Corticosteroids and Placebo in Active Ulcerative Colitis Nikfar et al. International Journal of Pharmacology 2011, vol 7, issue 3, p. 325-332

Prescrire 2012	Rectocolite hémorragique, en bref Idées-Forces tirées de Prescrire jusqu'au n°343 (ma i 2012)
PTGE 2007	Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit Witold Bartnik Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (5)
Punekar 2010	Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis Punekar et al. European Journal of Health Economics (2010) 11:67–76
Sands 2001	Infliximab in the Treatment of Severe, Steroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Pilot Study Sands et al. Inflammatory Bowel Diseases 2001 May;7(2):83-8.
Szczeklik 2011	Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011
Wielka Interna 2011	Pawlik M, Rydzewska G. Wielka Interna. Gastroenterologia. Część II. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wydaw: Medical Tribune Polska, Warszawa 2011

14 Załączniki

- Zal. 1.** Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED].
- Zal. 2.** Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza kliniczna. [REDACTED].
- Zal. 3.** Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza ekonomiczna. [REDACTED].
- Zal. 4.** Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED].
- Zal. 5.** Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED].
- Zal. 6.** Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. UZUPEŁNIENIE. [REDACTED].