



**Rekomendacja nr 86/2012**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**z dnia 29 października 2012 r.**  
**w sprawie objęcia refundacją**  
**Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania**  
**koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji,**  
**1 fiol., EAN 59099990900114**  
**w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego**  
**zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”**

**Prezes Agencji**, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości,<sup>1</sup> **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)” .

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu w ciężkich rzutach wrzodziejącego zapalenia jelita pozwala uniknąć zabiegu kolektomii w grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne.

Terapia infliksymabem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Jednocześnie, Prezes Agencji przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), stąd należy każdorazowo informować pacjentów kwalifikowanych do programu o możliwości ich wystąpienia.

Ponadto **Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady** uważa za zasadne zmianę

działań zmierzających do wdrożenia instrumentów dostosowanych do obecnie istniejących w Polsce zasad sprawozdawczo- rozliczeniowych oraz finansowanie wnioskowanego preparatu w obrębie już istniejącej grupy limitowej 1050.3, „blokery TNF – infliksimab”.

#### **Przedmiot wniosku**

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego: Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114, w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”.



Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosi

## Problem zdrowotny

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. *ulcerative colitis*) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w niektórych przypadkach do powstania owrzodzeń. WZJG, wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna, należy do grupy chorób określanych jako nieswoiste zapalenia jelit. Proces zapalny w WZJG obejmuje tylko błonę śluzową. Zmiany chorobowe mogą być ograniczone do odbytnicy lub mogą szerzyć się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując w ciężkich przypadkach całą okrężnicę lub jej część, a niekiedy dalszy odcinek jelita krętego (ang. *backwash ileitis*). Pomimo, iż w WZJG zmiany głównie są zlokalizowane w obrębie jelita grubego, pojawiają się doniesienia o przypadkach występowania zmian chorobowych w postaci zapalenia lub owrzodzeń również w obrębie żołądka, dwunastnicy czy jelita cienkiego.

Postacie kliniczne WZJG sklasyfikowano w zależności od zakresu choroby, stopnia ciężkości i schorzeń towarzyszących. Zakres choroby wpływa 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*.

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

WZJG występuje na całym świecie, ze znacznie większą częstością u rasy białej, w krajach wysokorozwiniętych Europy i Ameryki Północnej. Szczyt zachorowalności przypada na 20-40 rok życia. 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.

Zmiany WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzyć się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy dalszy odcinek jelita krętego.

· 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 odcinaka przewodu pokarmowego i czasem zaparcia stolca zamiast biegunki.

**Agencja Oceny Technologii Medycznych**

ul. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa tel. +48 22 56 67 200 fax +48 22 56 67 202

e-mail: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl)

[www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)



· 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).

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).

### Opis wnioskowanego świadczenia

Infliksimab (ATC: L04AB02), substancja czynna produktu Ramicade, jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$  - *tumour necrosis factor*), ale nie wiążącym się z limfotoksyną  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ocenianego preparatu zostało wydane w dniu 13.08.1999 r.

Wniosek dotyczy objęcia refundacją ocenianej technologii medycznej w ramach programu lekowego: Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51).

Zgodnie z kryteriami włączenia, program skierowany jest do chorych z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz chorych z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami (nieskuteczność leczenia klasycznego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 terapii steroidami dożylnymi) i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena > 6 punktów w skali Mayo) lub pacjentów nietolerujących leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub też pacjentów mających przeciwwskazania do takiego leczenia. Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg mc, w infuzji dożylnej trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać w 2 i 6 tygodniu od pierwszej infuzji.

W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej, niż w 2, 6 i 12 tyg. od podania 1 dawki leku następujące badania: ocena stopnia aktywności choroby w skali Mayo po pierwszej dawce ratunkowej infliksymabu, morfologia z rozmazem, poziom CRP.

### Alternatywna technologia medyczna

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

Obecnie cyklosporyna znajduje się w wykazie leków refundowanych we wskazaniu off-label: choroby autoimmunizacyjne. Kolektomia Choroby autoimmunizacyjne. Kolektomia jest rozliczana w ramach procedury JGP F51: Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit.

### Skuteczność kliniczna

Do analizy włączono cztery badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. W badaniach Sands 2001 i Jarnerot 2005

Agencja Oceny Technologii Medycznych

ul. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa tel. +48 22 56 67 200 fax +48 22 56 67 202

e-mail: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl)

[www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)



porównywano infliksymab z placebo. W badaniu Lichtiger 1994 porównywano cyklosporyne z placebo, natomiast w badaniu D'Haens 2001 – cyklosporyne z metprednizonem.

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

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 14 dni) zabieg kolektomii został przeprowadzony u 1/8 pacjentów w grupie infliksymabu (0/3 w grupie 5 mg) ogółem oraz u 3/3 w grupie placebo. W badaniu Jarnerot 2005 (okres obserwacji 90 dni) natomiast usunięcie jelita grubego 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.

Jedynym punktem końcowym raportowanym we wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej był odsetek przeprowadzonych kolektomii, i dla tego punktu wykonano porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej.

Otrzymane wyniki wskazują, iż dla okresu od 0 do 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 odpowiednio: 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).

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

### **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 Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ramicade, wśród działań niepożądanych związanych z podaniem leku występujących często i bardzo często należy wymienić: zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes) typu B, zakażenia bakteryjne (np. posocznicę, zapalenie tkanki łącznej, ropień), neutropenię, leukopenię niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego, depresję, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoculicę, parestezję, zapalenie spojówek, tachykardia, kołatanie 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, biegunkę, dyspepsję, refluks żołądkowo-przelykowy, zaparcie, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywkę, wysypkę, świąd, nadmierne pocenie, suchą skórą, grzybicę skóry, wyprysk, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców, zakażenie układu moczowego, reakcje związane z infuzją, ból, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączkę, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.

Dodatkowo przedstawione informacje dotyczące bezpieczeństwa zamieszczone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, FDA dotyczące możliwości wystąpienia:

- przypadków 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,
- pneumocystozy (ang. *pneumocystis pneumonia*, PCP) leczonych antagonistami TNF- $\alpha$ ,
- ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych u dorosłych leczonych infliksymabem,
- ryzyku rozwoju infekcji (inwazyjnych zakażeń grzybiczych) u chorych leczonych infliksymabem.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



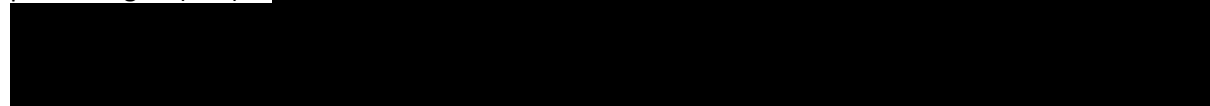
### Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji, przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości wnosi o dodanie w kryteriach włączenia do programu przeciwskazania do stosowania cyklosporyny.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), w której porównano opłacalność stosowania infliksymabu w porównaniu z cyklosporyną, glikokortykosteroidami dożylnymi oraz zabiegiem kolektomii.

Analizę przeprowadzono dla 12-miesięcznego horyzontu czasowego z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).



Agencja Oceny Technologii Medycznych  
ul. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa tel. +48 22 56 67 200 fax +48 22 56 67 202  
e-mail: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl)



[www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że leczenie infliksymabem pozwala na osiągnięcie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W przypadku porównania infliksymabu z leczeniem zabiegowym [REDAKTOWANE] koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest niższy niż przyjęty próg opłacalności dla leków i [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, z perspektywy płatnika publicznego dla infliksymabu w porównaniu [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł, wartości cen progowych zbytu netto [REDAKTOWANE] Remicade (infliksymab) w zależności od sposobu leczenia wynoszą w porównaniu z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Według obliczeń 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 obliczania wynoszą w porównaniu:

[REDAKTOWANE]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Przedstawiona analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących jednoznacznie wyższości ocenianej terapii nad dotychczas refundowanymi technologiami medycznymi.

**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
ul. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa tel. +48 22 56 67 200 fax +48 22 56 67 202  
e-mail: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl)



[www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

W analizie rozważono dwa scenariusze: „istniejący”, zakładający brak stosowania leczenia biologicznego, a więc wykonywanie zabiegu kolektomii u wszystkich chorych w przypadku nieskuteczności dotychczasowego leczenia (postępowania standardowego) oraz „nowy”, zakładający

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)”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej zalecających stosowanie infliksimabu w leczeniu pacjentów z WZJG.

*Prescrire*, 2012 zaleca stosowanie infliksymabu u pacjentów z WZJG w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji leczenia standardowego (pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne) w ostateczności przed operacją. Wykazano, że Infliksymab pozwala uzyskać remisję u 20% pacjentów z WZJG. *Prescrire* wskazuje również, iż oprócz typowych dla anty-TNF-alfa efektów ubocznych, chorzy przyjmujący infliksymab narażeni są na owrzodzenia skóry i ostre lub opóźnione reakcje związane z infuzją. Reakcje te są główną przyczyną przerywania leczenia infliksymabem. Zgłaszano również ciężkie zapalenie wątroby. Powstawanie przeciwciał przeciw infliksymabowi wiąże się ze skróceniem odpowiedzi terapeutycznej i wzrostem częstości występowania reakcji nadwrażliwości. Infliksymabu nie należy stosować u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV według NYHA) oraz u dzieci, u których niektóre działania niepożądane infliksymabu są częstsze niż u dorosłych: reakcje podczas infuzji, infekcje, niedokrwistość, złamania kości. Przypadki chłoniaków T-komórkowych, często śmiertelnych, występowały częściej u młodzieży. Niektóre ciężkie działania niepożądane anty-TNF-alfa u dzieci są nadal słabo poznane; nowotwory, choroby neurologiczne, układu pokarmowego, wątroby i dróg żółciowych, hematologiczne.

*The Canadian Association of Gastroenterology, CAG* 2011 wskazuje, że pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego, ciężkiego WZJG powinni dożylnie otrzymywać w ramach leczenia pierwszej linii kortykosteroidy. W ramach drugiej linii leczenia powinno się stosować cyklosporynę lub infliksymab. Długoterminowe leczenie za pomocą cyklosporyny lub infliksymabu nie jest zalecane. Leczenie chirurgiczne powinno być stosowane w przypadku braku reakcji na leczenie steroidami lub leczenie cyklosporyną lub infliksymabem. Wyniki dostępnych badań wskazują, że leczenie cyklosporyną lub infliksymabem stanowi skuteczną opcję alternatywną w przypadku nietolerancji lub braku skuteczności leczenia steroidowego.

W ramach konsensusu postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim WZJG ustalono, iż w ramach I linii należy stosować leczenie dożylnie kortykosteroidami, następnie po trzech dniach obserwacji należy podzielić pacjentów na reagujących na leczenie I linii oraz chorych bez odpowiedzi na leczenie. 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 powinno polegać na dożylnym podaniu cyklosporyny lub infliksymabu. Po 5-7 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 na 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 infliksymabu – zalecana jest dodatkowa indukcja leku w 2. i 6. tygodniu leczenia, a następnie dodatkowe podawanie infliksymabu w ramach leczenia podtrzymującego.

*American College of Gastroenterology, ACG* (USA) 2010 wydało rekomendacje dotyczące leczenia ciężkiej postaci WZJG u pacjentów opornych na leczenie doustne prednizonem oraz

**Agencja Oceny Technologii Medycznych**

ul. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa tel. +48 22 56 67 200 fax +48 22 56 67 202

e-mail: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl)

[www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)



aminosalicylanami, uznając, że Infliksymab powinien być stosowany w dawce 5 mg/kg, pod warunkiem, że pilna hospitalizacja pacjenta nie jest konieczna.

Pacjent, u którego wystąpiły poważne działania niepożądane, powinien przyjmować w warunkach szpitalnych dożylnie leki steroidowe. Infliksymab 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. Z kolei podstawą terapią u pacjentów wymagających hospitalizacji jest dożylnie podawanie steroidów w dziennej dawce do 300 mg hydrokortyzonu lub 60 mg metyloprednizolonu.

Brak poprawy stanu zdrowia pacjenta w przeciągu 3 – 5 dni w wyniku zastosowania ww. terapii może wskazywać na potrzebę kolektomii lub leczenie dożylnie cyklosporyną. Infliksymab może być również skuteczny w celu uniknięcia kolektomii pacjentów nieprzyjmujących dożylnie leków steroidowych. Natomiast skuteczność infliksymabu stosowanego długoterminowo nie jest poznana.

*European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO 2008* rekomenduje stosowanie preparatu Ramicade w WZIG opornym na glikokortykosteroidy podawane dożylnie. Uznano, że często odpowiednie będzie leczenie – cyklosporyną, infliksymabem, takrolimusem – druga linia leczenia. Jeśli jest obserwowane pogorszenie kliniczne lub brak poprawy w ciągu 4-7 dni zaleca się kolektomię.

WZIG odporne na leki immunomodulujące prowadzi do uzyskania remisji bez przyjmowania steroidów (*steroid-free remission*). W terapii podtrzymującej u pacjentów odpowiadających na leczenie rekomendowany jest infliksymab. U pacjentów wcześniej nie leczonych azatiopryną, którzy odpowiadają na leczenie infliksymabem, azatiopryna może być stosowana zamiast infliksymabu jako terapia podtrzymująca. Jednoczesne stosowanie infliksymabu z lekiem immunosupresyjnym przez co najmniej 6 miesięcy jest zalecane w celu obniżenia immunogenności. Z powodu braku dowodów, nie można wydać rekomendacji odnośnie czasu trwania leczenia azatiopryną lub infliksymabem, jednakże wydłużone stosowanie tych leków może być rozważone w przypadku zaistnienia takiej potrzeby

Według, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, PTGE, 2007, Ramicade w dawce 4–5 mg/kg m.c., jest nowym lekiem, który może zmniejszyć ryzyko zabiegu kolektomii indukującym i podtrzymującym remisję w średnio ciężkich lub ciężkich przypadkach *colitis ulcerosa*. Obecnie przyjmuje się, że wskazaniem do użycia infliksymabu jest aktywne WZIG przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi. W leczeniu indukcyjnym lek stosuje się dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. według schematu 0–2–6 tyg. U chorych z dobrą odpowiedzią a leczenie podawanie infliksymabu 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.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dotyczące leczenia ciężkiej postaci WZIG.

*National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE, 2011* przedstawiło wytyczne odnoszące się do stosowania infliksymabu (trzy dawki leku) w leczeniu zaostrzających się objawów ciężkiej, czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

- Infliksymab 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.

**Agencja Oceny Technologii Medycznych**

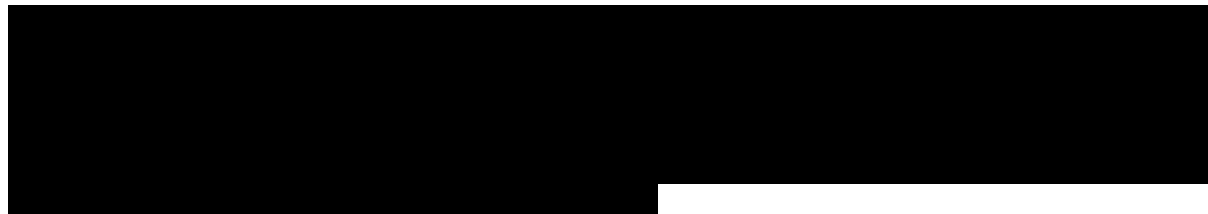
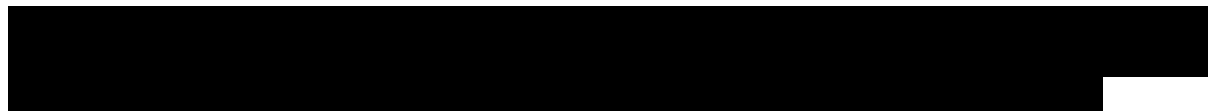
ul. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa tel. +48 22 56 67 200 fax +48 22 56 67 202

e-mail: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl)



[www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)

- U osób, które nie spełniają ww. kryteriów, infliksymab może być stosowany w leczeniu poważnych, zaostrzonych objawów aktywnego WZJG w ramach badań klinicznych.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja nr 79/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego - indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego, została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 13 sierpnia 2012 r., (znak pisma: MZ-PLA-460-15149-42/BRB/12) z art. 35. ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), po zapoznaniu się ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 r .

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”.
2. AOTM-OT-4351-19/2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
4. prezentacja wyników analizy weryfikacyjnej na Radę Przejrzystości 29.10.2012 r. Program lekowy: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”.

**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
ul. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa tel. +48 22 56 67 200 fax +48 22 56 67 202  
e-mail: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl)

[www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)

