



**INFLIKSYMAB (REMSIMA®) STOSOWANY W LECZENIU  
PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA O  
ŚREDNIO CIĘŻKĄ AKTYWNOŚCI**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, wrzesień 2018

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p><b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: <a href="mailto:centrumhta@centrumhta.com">centrumhta@centrumhta.com</a> telefon: 0 607 345 792</p>		
<p><b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b></p>	<p><b>Imię i nazwisko (inicjały)</b></p>	<p><b>Stanowisko</b></p>	<p><b>Wkład pracy</b></p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p><b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p> <p>EGIS Polska Sp. z o.o. ul. 17 Stycznia 45D 02-146 Warszawa</p>
<p><b>Konflikt interesów</b></p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	14
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA .....	16
2.3. ROZPOZNANIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA .....	17
2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE .....	24
2.5. EPIDEMIOLOGIA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	28
2.6. METODY LECZENIA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA.....	34
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ) .....	39
2.8. PROGRAM LEKOWY .....	48
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	52
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	54
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU) .....	54
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	57
6. ANALIZA REKOMENDACJI HTA DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI .....	58
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIECLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	58
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIECLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH .....	60
7. BIBLIOGRAFIA .....	66
8. SPIS TABEL.....	71
9. ANEKS .....	72
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REMSIMA® .....	72
9.2. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT .....	87

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AGA	ang. <i>American Gastroenterological Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCA	Oznaczenie przeciwciał IgG przeciwko <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
AspAT	Aminotransferaza asparaginowa
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD4+	ang. <i>Cluster of differentiation 4</i> ; Antygen różnicowania komórkowego 4
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> ; Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CDEIS	ang. <i>Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity</i> ; Endoskopowa skala oceny nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna
chLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> ; Białko C-reaktywne
dsDNA	ang. <i>double stranded DNA</i> ; Dwuniciowe DNA
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> ; Europejska Organizacja ds. Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EFCCA	ang. <i>The European Federation of Crohn's &amp; Ulcerative Colitis Associations</i> ; Europejska Federacja ds. Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
ESPGHAN	ang. <i>European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> ; Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HBI	ang. <i>Harvey-Bradshaw index</i> ; Wskaźnik aktywności choroby Harvey'a Bradshaw'a
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IBD	ang. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> ; Nieswoiste zapalenie jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10
IELs	ang. <i>Intraepithelial lymphocytes</i> ; Cytotoksyczne nabłonkowe limfocyty cytolityczne
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MAdCAM-1	ang. <i>Mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i> ; Cząsteczka adhezyjna
NChZJ	Nieswoiste choroby zapalne jelit
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health System</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NOD2	ang. <i>nucleotide oligomerization domain</i> ; Białko odgrywające rolę w regulacji układu odpornościowego
pANCA	Przeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PCDAI	ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i> ; Pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PRF	ang. <i>Pore forming protein</i> ; Białko porotwórcze
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
TNF	ang. <i>Tumour Necrosis Factor</i> ; Czynnik martwicy nowotworu
TNF- $\alpha$	ang. <i>Tumour Necrosis Factor <math>\alpha</math></i> ; Czynnik martwicy nowotworu $\alpha$
USD	Dolar amerykański
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WZJG	Wrzodzące zapalenie jelita grubego

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®) w leczeniu średnio ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych infliksymabu w analizowanym wskazaniu w ramach Programu lekowego realizowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) B.32 (Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) zgodnie z proponowanymi przez Wnioskodawcę zmodyfikowanymi kryteriami włączenia do programu [3].

### SCHEMAT PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

- **(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią:
  - a) dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia z średnio ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI 31-50 punktów), przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia,
  - b) dorośli od momentu ukończenia 18 roku życia z średnio ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI 220-300 punktów), przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia,
  - c) kobiety w ciąży i karmiące piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz pacjenci dorośli z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowani do Programu Lekowego (ocena efektywności infliksymabu w tych populacjach została przedstawiona w Uzupełnieniu analizy klinicznej [102]),
- **(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi stosowanie infliksymabu (100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji), w dawce zgodnej z dawkowaniem przedstawionym w proponowanej modyfikacji programu lekowego oraz zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® [4],
- **(C) komparator** (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu) dla infliksymabu (stosowanego w skojarzeniu z najlepszą standardową opieką) w analizowanym wskazaniu stanowi placebo (brak stosowania infliksymabu) w skojarzeniu z najlepszą standardową opieką; hipotetycznym komparatorem jest adalimumab,
- **(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (utrzymanie remisji choroby; utrzymanie odpowiedzi na leczenie; odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów; u których obserwowano zmniejszenie wskaźnika CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*) lub PCDAI (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*); uzyskanie odpowiedzi na leczenie; czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie; nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI lub PCDAI; jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Diseases Questionnaire*; kwestionariusz dotyczący nieswoistego zapalenia jelit); jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36; wygojenie śluzówki jelita, konieczność interwencji chirurgicznej; liczba hospitalizacji; konieczność przeprowadzenia zabiegów operacyjnych; zamknięcie przetok; czas do zamknięcia przetok; powstawanie nowych ropni przetok jelitowych; nawrót choroby; poważny nawrót choroby; brak objawów choroby; nasilenie choroby oceniane za pomocą badania endoskopowego; oraz z zakresu profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: rezygnacji z udziału w badaniu; rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych; ciężkich

zdarzeń/działań niepożądanych; ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; określonych zdarzeń/działań niepożądanych).

Choroba Leśniowskiego-Crohna (zwana również chorobą Crohna) jest to przewlekły, zwykle ziarniakowaty proces zapalny, w którym zmiany chorobowe występują odcinkowo, przedzielone obszarami wolnymi od procesu zapalnego i mogą być zlokalizowane na całej długości przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy, niesymetryczny i pełnościenny. Najczęściej zmiany zlokalizowane są w końcowym odcinku jelita krętego i początkowym jelita grubego. Często zdarzającymi się powikłaniami, wynikającymi z zajęcia przez proces chorobowy wszystkich warstw ściany jelita, są przetoki, ropnie, zwężenia i spontaniczne perforacje wymagające interwencji chirurgicznej [8], [10].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) klasyfikuje chorobę Leśniowskiego-Crohna pod kodem ICD-10 K 50 [11].

Etiologia choroby Leśniowskiego-Crohna jest nieznaną. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej i stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadzi do jej zniszczenia i włóknienia oraz powstawania przetok i zwężeń [9]. Sugeruje się, że podatność na zachorowanie może być zależna m.in. od mutacji genu białka NOD2 (ang. *nucleotide oligomerization domain*) zlokalizowanego na chromosomie 16, które odpowiada za regulację aktywacji makrofagów w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne. Ryzyko zachorowania na chorobę Leśniowskiego-Crohna zwiększa się 20-40 krotnie w przypadku obecności dwóch alleli zmutowanego genu. W rozwoju procesu zapalnego ważną rolę odgrywa również TNF- $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworu) jak i inne cytokiny prozapalne [10]. Naukowcy zidentyfikowali ponad 200 różnych genów, które są bardziej rozpowszechnione u chorych na Leśniowskiego-Crohna niż w ogólnej populacji. Dostępne są również dowody wskazujące że choroba występuje rodzinnie – około 3 na 20 osób z tą chorobą ma również bliskiego krewnego (matkę, ojca, siostrę lub brata), który również cierpi na chorobę Leśniowskiego-

Crohna. Dodatkowo, u niektórych osób podatnych genetycznie, infekcja w wieku dziecięcym może prowadzić do nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej i w konsekwencji powodować objawy choroby Leśniowskiego-Crohna [13]. Również palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania i pogarsza przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna [10], [13]. Niektórzy naukowcy uważają, że czynniki środowiskowe mogą również odgrywać rolę w patogenezie choroby. Sugeruje się, że choroba Leśniowskiego-Crohna jest „chorobą bogatych”. Większą liczbę zachorowań notuje się w krajach rozwiniętych takich jak Wielka Brytania czy Stany Zjednoczone, a mniejszą w rozwijających się częściach świata jak Afryka czy Azja. Dodatkowo obserwuje się większe rozpowszechnienie choroby od 1950 roku [13].

Diagnostyka choroby Leśniowskiego-Crohna opiera się przede wszystkim na badaniach obrazujących oraz badaniu histopatologicznym wycinków ściany jelita. Obraz kliniczny choroby Leśniowskiego-Crohna jest niespecyficzny. Zwłaszcza w przypadku pierwszej manifestacji choroby obraz kliniczny jest typowy dla infekcyjnych zapaleń przewodu pokarmowego. Podczas badania podmiotowego i przedmiotowego należy zawsze zwrócić uwagę na pozajelitowe manifestacje choroby Leśniowskiego-Crohna. Stwierdzenie tkliwości powłok brzusznych oraz obecności patologicznych oporów jest możliwe podczas badania przedmiotowego. Zalecane jest dokładne zbadanie okolic odbytu, ponieważ zmiany w tym obrębie często występują w początkowym etapie choroby. Wyniki badań biochemicznych takie jak podwyższony poziom białek ostrej fazy (CRP) czy leukocytoza sugerują toczący się proces zapalny, ale nie różnicują jego etiologii. Do powyższych objawów dochodzą jeszcze objawy zależne od zespołu złego wchłaniania (niedokrwistość wynikająca z niedoboru witaminy B, hipoalbuminemia, hipokalemia z towarzyszącymi ciężkimi zmianami śluzówkowymi, zaburzenia elektrolitowe przy przedłużającej się bieguncie lub niedokrwistość wynikająca z niedoboru żelaza przy towarzyszącym podkrwawianiu. Różnicowaniu choroby Leśniowskiego-Crohna i infekcyjnych zapaleń jelit służą badania bakteriologiczne. Dodatkowo stosowane są badania obrazowe (wlew do jelita cienkiego, scyntygrafia znakowanymi leukocytami), ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, badania endoskopowe i histopatologiczne [12]. Rozpoznanie opiera się na endoskopowym, radiologicznym i histologicznym

potwierdzeniu odcinkowych zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym, często o charakterze zapalenia ziarniniakowego. Nie ma ścisłych kryteriów rozpoznania, zwłaszcza pozwalających zawsze odróżnić chorobę Leśniowskiego-Crohna jelita grubego od wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; u ~10% chorych rozpoznaje się nieokreślone zapalenie jelita grubego [9].

W praktyce klinicznej ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna jest trudna i nie ma jednej obowiązującej klasyfikacji tej choroby. Występujące u chorych objawy kliniczne są zróżnicowane i nie zawsze korelują ze stanem ogólnym, wynikami badań laboratoryjnych czy obrazem endoskopowym. W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania skuteczności terapii stosuje się wskaźniki aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna. W przypadku pacjentów dorosłych jest to CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*), a w przypadku dzieci PCDAI (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*). Aktywność choroby jest określana w oparciu o nasilenie objawów klinicznych i reakcję na leczenie. Podczas określania nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna często stosowany jest również wskaźnik Harvey'a Bradshaw'a (ang. *Harvey-Bradshaw index*; HBI), jak również endoskopowa skala oceny nasilenia aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*; CDEIS). Wyróżnia się cztery postaci choroby Leśniowskiego-Crohna: remisja, postać łagodna do średnio ciężkiej, postać średnio ciężka do ciężkiej, postać ciężka do piorunującej [10], [12].

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się wieloletnim, przewlekłym przebiegiem, w czasie którego zwykle występują naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczne inwalidztwo oraz konieczność operacji z powodu powikłań choroby (60% chorych po 10 latach) [9]. Jedynie u 5% chorych występuje tylko jeden rzut choroby z długotrwałą remisją. W obrazie klinicznym choroby Leśniowskiego-Crohna głównie obserwuje się nieprawidłowości w obrębie przewodu pokarmowego. Objawami ogólnymi występującymi w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna są: osłabienie, gorączka (u ~30% pacjentów), utrata masy ciała (wskutek niedostatecznego odżywiania lub zespołu upośledzonego wchłaniania). W przypadku postaci klasycznej choroby z zajęciem

końcowego odcinka jelita krętego (40–50% chorych) początek choroby jest zwykle skryty, rzadziej ostry, przypominający zapalenie wyrostka robaczkowego. Czasem pierwsze objawy to: niedokrwiłość, gorączka o nieznanym przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. Zwykle dominuje ból brzucha i biegunka [9].

Choroba Leśniowskiego-Crohna jako schorzenie przewlekłe stanowi poważny problem dla pacjentów jak i dla ich najbliższego otoczenia. Pacjenci z trudem akceptują fakt, że choroba ta jest wciąż nieuleczalna. Świadomość ta często prowadzi do rozwoju depresji, a w konsekwencji działa jako psychogeny czynnik pogarszający stan kliniczny chorego. Dlatego szczególnie ważne podczas prawidłowego prowadzenia terapii jest nie tylko łagodzenie objawów choroby ale także poprawa jakości życia pacjentów. W leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna ważne jest, aby uwzględnić psychiczne, fizyczne i społeczne potrzeby chorych. Istotą uzyskania dobrej jakości życia jest zaspokojenie nadrzędnych potrzeb chorego indywidualnie, ponieważ nie dla każdego człowieka te same wartości są równie ważne [32].

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania choroby Leśniowskiego-Crohna na świecie nie są jednolite. Choroba ta występuje głównie w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Wyraźny wzrost zapadalności na chorobę Leśniowskiego-Crohna (wzrost ten dotyczył głównie choroby Leśniowskiego-Crohna jelita grubego) obserwowano w latach 70. i 80. ubiegłego wieku [20]. W krajach Unii Europejskiej zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna wynosi 5 nowych przypadków na 100 tys. ludności rocznie [21]. Natomiast chorobowość w Europie jest szacowana na 40–50 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok [22]. Zapadalność i chorobowość wśród kobiet i mężczyzn jest podobna [12]. W Polsce dokładna sytuacja epidemiologiczna nie jest znana, jednak częstość zachorowań wzrasta. Według szacunków na chorobę Leśniowskiego-Crohna choruje około 15 tysięcy osób, jednak najprawdopodobniej dane te są zaniżone [15]. Dane statystyczne dotyczące liczby zachorowań na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce są dostępne dzięki Krajowemu Rejestrowi Choroby Leśniowskiego i Crohna, który został utworzony w 2005 roku. Na chwilę



obecną (wrzesień 2018) w zbieraniu danych uczestniczy 95 ośrodków, a zarejestrowanych pacjentów jest 6324 [23]. Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego w latach 2012-2014 wynosiła od 317 do 497 osób dla infliksymabu. Brak jest danych dotyczących liczby chorych cierpiących wyłącznie na średnio ciężką postać choroby Leśniowskiego-Crohna.

Ponieważ etiologia choroby Leśniowskiego-Crohna jest nieznaną, nie istnieje leczenie przyczynowe choroby [12]. Wybór sposobu leczenia zależy m.in. od umiejscowienia choroby, jej objawów i występowania powikłań. Z kolei optymalizacja terapii zależy od poziomu odpowiedzi i tolerancji leczenia [40]. Celem leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest uzyskanie remisji i jak najdłuższe jej utrzymanie. Postępowaniem z wyboru jest leczenie zachowawcze obejmujące farmakoterapię i uzupełnianie niedoborów pokarmowych. Natomiast leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku wystąpienia powikłań lub nieskuteczności leczenia farmakologicznego [12]. Podstawowymi grupami leków stosowanymi w farmakoterapii choroby Leśniowskiego-Crohna są pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne [26].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna finansowane są:

- leki biologiczne: infliksymab (produkty lecznicze: Inflectra®, Remsima®, Remicade®) oraz adalimumab (produkt leczniczy Humira®) dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50),
- pochodne tiopuryny: merkaptopuryna (produkt leczniczy Mercaptopurinum VIS®) oraz azatiopryna (produkt leczniczy Azathioprine VIS®; refundowana poza zarejestrowanymi wskazaniami również w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL, a więc również w chorobie Leśniowskiego-Crohna) dostępne w ramach refundacji aptecznej,
- metotreksat (produkty lecznicze Metex®, Methofill®, Namaxir®) dostępne w ramach refundacji aptecznej,

- budezonid (produkty lecznicze CortimentMMX®, Entocort®) dostępny w ramach refundacji aptecznej,
- pochodne kwasu 5-aminosalicylowego: mesalazyna (produkty lecznicze Asamax®, Pentasa®, Salofalk®) oraz sulfasalazyna (produkty lecznicze Salazopyrin EN®, Sulfasalazin EN Krka®, Sulfasalazin Krka®, dostępne w ramach refundacji aptecznej [42].

Dodatkowo jako środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępny w aptece na receptę finansowana jest dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (produkt leczniczy Modulen IBD®) [42].

Większość opublikowanych wytycznych praktyki klinicznej, przedstawia ogólne rekomendacje w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna. W przypadku choroby Crohna o średniej aktywności terapie początkowo obejmują stosowanie budezonidu i prednizolonu [43]. **Zarówno polskie [15], [20] jak i najnowsze europejskie (ECCO) [91]–[92] wytyczne jako jedną z możliwych opcji leczenia pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby Leśniowskiego-Crohna, zalecają zastosowanie terapii inhibitorami TNF (w tym infliksymabu). Wytyczne europejskie wskazują, że terapia sterydami może być skutecznie ograniczona poprzez wczesne wprowadzenie terapii lekami anty-TNF. Niektóre grupy pacjentów, np. wymagający podawania steroidów lub nie wykazujący na nie odpowiedzi, mogą szczególnie skorzystać na podawaniu leków anty-TNF [43].** Poza europejskimi również wytyczne kanadyjskie [51] oraz amerykańskie [48], [104] zalecają zastosowanie infliksymabu u pacjentów nie tylko z ciężką postacią choroby, ale również w grupie chorych z umiarkowanym nasileniem choroby. Wytyczne australijskie rekomendują zastosowanie leków biologicznych (w tym infliksymabu) zarówno w terapii indukcyjnej jak i w leczeniu podtrzymującym choroby Leśniowskiego-Crohna, bez wyszczególniania stopnia nasilenia choroby [99], [100]. Dodatkowo rekomendacje wskazują, że monoterapia infliksymabem oraz terapia infliksymabem w skojarzeniu z azatiopryną są bardziej skuteczne niż azatiopryna w monoterapii u pacjentów z umiarkowaną/ciężką chorobą, którzy nie odpowiadali na pierwszy rzut leczenia za pomocą mesalazyny lub/i glikokortykosteroidów [48].

**Interwencję wnioskowaną (ang. *Intervention*)**

stanowi podanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) wśród pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50) zgodnie z proponowanymi przez Wnioskodawcę modyfikacjami [3].

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem z rozpuszczalną oraz transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. *Tumour Necrosis Factor*; TNF), hamując jego funkcjonalną aktywność [4].

Skuteczność kliniczną infliksymabu w indukcji remisji u pacjentów dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI: 220–400) potwierdzono w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym przeprowadzonym na grupie 108 chorych [57]. Z kolei inne zidentyfikowane badanie miało na celu ocenę skuteczności podawania dawek podtrzymujących w utrzymaniu choroby w remisji. Po 44 tygodniach terapii u 52,9% badanych choroba pozostawała w remisji (w grupie placebo u 20%,  $p = 0,013$ ), a u 62% utrzymywała się odpowiedź na leczenie (w grupie placebo u 37%,  $p = 0,160$ ). Długotrwałe leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, o umiarkowanym do ciężkiego nasileniu (CDAI: 220–400), wykazało skuteczność oraz dobrą tolerancję infliksymabu, co jest istotne dla chorych nieodpowiadających na leczenie konwencjonalne [58]. W kolejnym badaniu o akronimie ACCENT I (pacjenci z CDAI: 220–400) wykazano, że terapia podtrzymująca jest skuteczniejsza niż podanie pojedynczej infuzji leku i znacznie wydłuża czas odpowiedzi na leczenie oraz utrzymuje remisję choroby Leśniowskiego-Crohna. Dodatkowo, infliksymab jest bezpieczną opcją terapeutyczną. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na początkową dawkę infliksymabu, stwierdzono większe prawdopodobieństwo, że nastąpi remisja choroby, a odpowiedź na leczenie utrzyma się przez dłuższy okres czasu, jeśli leczenie podtrzymujące będzie kontynuowane co 8 tygodni [59]. **Infliksymab jest również skuteczny w terapii pacjentów pediatrycznych (w wieku 6-17 lat) z średnią do ciężkiej (PCDAI>30) chorobą Leśniowskiego-Crohna – po 10 tygodniach terapii aż u 88% pacjentów stwierdzono odpowiedź na leczenie infliksymabem. Dodatkowo, ponad 50% pacjentów pediatrycznych, którzy odpowiedzieli na**

**leczenie indukcyjne infliksymabem utrzymywało odpowiedź na leczenie osiągało remisję choroby po 54 tygodniach terapii bez konieczności zmiany schematu dawkowania infliksymabu podczas terapii podtrzymującej [93].**

Produkt leczniczy Remsima® jest lekiem generycznym (oznaczanym jako CT-P13), który został zatwierdzony przez EMA w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit we wrześniu 2013 roku. Natomiast w kwietniu 2016 roku został również zatwierdzony przez FDA, i jest to pierwsze przeciwciało monoklonalne, które jako lek generyczny zostało dopuszczone do obrotu w Stanach Zjednoczonych [88].

Na chwilę obecną (wrzesień 2018) ani Rada Przejrzystości ani Prezes Agencji AOTMiT nie wydali rekomendacji w zakresie stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów ze średnio ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

Na chwilę obecną (wrzesień 2018) infliksymab uzyskał pozytywną rekomendację większości światowych agencji oceny technologii medycznych w zakresie refundacji leku w terapii pacjentów z ciężką aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna lub chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami okołoodbytowymi.

Kanadyjska agencja CADTH wydała pozytywną rekomendację w zakresie finansowania infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, jednak nie sprecyzowano stopnia aktywności choroby [69], [103].

Walijska agencja AWMSG nie wydała żadnej rekomendacji odnośnie zasadności finansowania infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie, ze względu na brak przedłożenia odpowiedniej analizy/wniosku przez podmiot odpowiedzialny [77]. Z kolei szkocka SMC z powodu braku przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny odpowiednich dokumentów dotyczących rejestracji infliksymabu w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie obejmujące steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych nie wydała pozytywnej rekomendacji finansowej dla infliksymabu w

tym wskazaniu [71]. Należy jednak zaznaczyć, że w lutym 2008 roku SMC wydała pozytywną rekomendację [72] w zakresie finansowania infliksymabu u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię, podawanie leków immunosupresyjnych oraz postępowanie dietetyczne. W rekomendacji nie sprecyzowano definicji ciężkiej postaci choroby na podstawie wskaźnika PCDAI, więc nie można stwierdzić czy ta populacja nie odpowiada wnioskowanej. Dodatkowo rekomendacja została wydana w oparciu o wyniki badania klinicznego, w którym wzięli udział pacjenci, u których wskaźnik PCDAI wynosił >30 punktów [72].

**Australijska agencja PBAC [66] rekomenduje finansowanie infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat włącznie z umiarkowaną (jak i z ciężką) chorobą Leśniowskiego-Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie [66] (agencja nie wydała żadnych rekomendacji w zakresie finansowania analizowanej interwencji w populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną/średnio ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna). Również francuska HAS rekomenduje finansowanie infliksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów [80].**

Brytyjska NICE [70] wydała pozytywną rekomendację w zakresie finansowania infliksymabu w leczeniu pacjentów dorosłych z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do leczenia konwencjonalnego obejmującego steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych. Należy jednak zaznaczyć, że ciężką postać choroby zdefiniowano na podstawie stanu klinicznego pacjentów (bardzo zły ogólny stan zdrowia oraz wystąpienia jednego lub więcej z objawów takich jak: utrata wagi, gorączka, ostry ból brzucha i zazwyczaj częste (3-4 lub więcej) luźnych stolców dziennie), a nie wskaźnika CDAI. Uwzględniona w rekomendacji brytyjskiej definicja ciężkiej postaci choroby częściowo pokrywa się z populacją wnioskowaną.

Pozostałe agencje nie wydały do tej pory (wrzesień 2018) żadnych opinii/rekomendacji w zakresie finansowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu (w terapii średnio ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna).

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średnio ciężkiej aktywności. Aspekty dotyczące rozszerzenia populacji zgodnie z uzgodnionym Programem Lekowym [3] o kobiety w ciąży i karmiące piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz pacjentów dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do Programu Lekowego zostały przedstawione w Uzupełnieniu analizy klinicznej [102]).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych infliksymabu stosowanego w analizowanym wskazaniu w ramach Programu Lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B. 32 (Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) zgodnie z proponowanym przez Wnioskodawcę modyfikacjami w zakresie kryteriów włączenia do programu [3].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych infliksymabu.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (infliksymabu) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z proponowanymi przez Wnioskodawcę modyfikacjami kryteriów włączenia do Programu Lekowego [3] dla stosowania ocenianej technologii lekowej (infliksymab) stanowią:

- dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia z średnio ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI 31-50 punktów), przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia,
- dorośli od momentu ukończenia 18 roku życia ze średnio ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI 220-300 punktów), przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia,
- kobiety w ciąży i karmiące piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz pacjenci dorośli z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowani do Programu Lekowego (ocena efektywności infliksymabu w tych populacjach została przedstawiona w Uzupełnieniu analizy klinicznej [102]).

Infliksymab (produkt leczniczy Remsima®) jest zarejestrowany:

- w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia oraz w leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne);
- w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym [4].

W populacji pacjentów z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (PCDAI $\geq$ 51 lub CDAI $>$ 300 punktów) infliksymab jest już refundowany w ramach programu lekowego B. 32 Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50). Obecnie Wnioskodawca ubiega się jedynie o rozszerzenie populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach istniejącego programu o pacjentów ze średnio ciężką postacią choroby (PCDAI 31-50 punktów lub CDAI 220-300 punktów) oraz o kobiety w ciąży i karmiące piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby jak również pacjentów dorosłych z

umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do programu lekowego (ocena efektywności infliksymabu w tych dwóch ostatnich subpopulacjach została przedstawiona w Uzupełnieniu analizy klinicznej [102]) [3].

Dodatkowo należy zaznaczyć, że infliksymab (produkt leczniczy Remsima®) poza leczeniem choroby Leśniowskiego-Crohna jest również zarejestrowany w leczeniu: reumatoidalnego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniu stawów oraz łuszczycy [4].

## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to schorzenia, w przebiegu których występują chroniczne stany zapalne przewodu pokarmowego. Ich uwarunkowania nie są do końca poznane, wiadomo jednak, że w patogenezie stanu chorobowego rolę odgrywa podłoże immunologiczne, genetyczne oraz środowiskowe [5]. Możliwe, że powstawanie choroby indukowane jest zachodzącymi reakcjami pomiędzy tymi czynnikami. Niektóre źródła podają, że brane pod uwagę są również czynniki alergiczne, zakażenia bakteryjne oraz wirusowe [6]. Do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit zalicza się **chorobę Leśniowskiego-Crohna** oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego [5]. Pomimo, że są to dwie odrębne choroby, różnicowanie ich sprawia czasem trudności klinicytom i wymaga wnikliwej analizy objawów klinicznych, badań endoskopowych i radiologicznych oraz obrazu histopatologicznego. Czasem nie jest możliwe zakwalifikowanie przypadku do żadnej z tych chorób. Taka sytuacja ma miejsce w około 10–15% diagnozowanych pacjentów. Wówczas klasyfikuje się ich do grupy: nieokreślone zapalenie okrężnicy (*indeterminate colitis*) [7].

Genetyczne uwarunkowania choroby są obiektem stałego zainteresowania naukowców. Doniesienia z badań nad tym zagadnieniem wskazują, że nawet około 35 genów może mieć wpływ na wystąpienie zmian chorobowych. Dowiedziono, że posiadanie krewnego w pierwszej linii, który choruje na jedną z NChZJ, zwiększa ryzyko zachorowania, przy czym ryzyko to jest większe w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna. Obecny stan wiedzy nie jest jednak jeszcze wystarczający, aby opracować i wykorzystywać testy genetyczne w diagnostyce NChZJ [5]. Być może w przyszłości będą miały one większy udział w postawieniu szybkiej i trafnej diagnozy.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (zwana również chorobą Crohna) jest to przewlekły, zwykle ziarniakowaty proces zapalny, w którym zmiany chorobowe występują odcinkowo, przedzielone obszarami wolnymi od procesu zapalnego i mogą być zlokalizowane na całej długości przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy, niesymetryczny i pełnościenny. Najczęściej zmiany zlokalizowane są w końcowym odcinku jelita krętego i początkowym

jelita grubego. Często zdarzającymi się powikłaniami, wynikającymi z zajęcia przez proces chorobowy wszystkich warstw ściany jelita, są przetoki, ropnie, zwężenia i spontaniczne perforacje wymagające interwencji chirurgicznej [8], [10].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) klasyfikuje chorobę Leśniowskiego-Crohna pod kodem ICD-10 K 50 [11]. Przy czym wyróżnia się dodatkowo:

- chorobę Leśniowskiego-Crohna jelita cienkiego pod kodem K50.0,
- chorobę Leśniowskiego-Crohna jelita grubego pod kodem K50.1;
- inne postacie choroby Leśniowskiego-Crohna pod kodem K50.8;
- chorobę Leśniowskiego-Crohna, nie określoną pod kodem K50.9 [11].

Dodatkowo ze względu na duże zróżnicowanie obrazu klinicznego choroby, opracowano kilka klasyfikacji użytecznych w ocenie rokowania oraz podczas podejmowania decyzji terapeutycznych.

Tabela 1. Klasyfikacje choroby Leśniowskiego-Crohna [12].

Parametr	Klasyfikacja wiedeńska	Klasyfikacja montrealaska	Klasyfikacja paryska
<b>Wiek w czasie rozpoznania</b>	A <sub>1</sub> : poniżej 40 roku życia A <sub>2</sub> : powyżej 40 roku życia	A <sub>1</sub> : poniżej 17 roku życia A <sub>2</sub> : między 17-40 rokiem życia A <sub>3</sub> : powyżej 40 roku życia	A <sub>1</sub> a: poniżej 10 roku życia A <sub>1</sub> b: od 10 do 17 roku życia A <sub>2</sub> : od 17 do 40 roku życia A <sub>3</sub> : powyżej 40 roku życia
<b>Lokalizacja</b>	L <sub>1</sub> : jelito kręte L <sub>2</sub> : okrężnica L <sub>3</sub> : jelito kręte i okrężnica L <sub>4</sub> : górny odcinek przewodu pokarmowego	L <sub>1</sub> : jelito kręte L <sub>2</sub> : okrężnica L <sub>3</sub> : jelito kręte i okrężnica L <sub>4</sub> : wyizolowana choroba górnego odcinka*	L <sub>1</sub> : 1/3 dystalny odcinek jelita krętego L <sub>2</sub> : okrężnica L <sub>3</sub> : jelito kręte i okrężnica L <sub>4</sub> a: górny odcinek proksymalnie do więzadła Treitza* L <sub>4</sub> b: górny odcinek dystalnie do więzadła Treitza i proksymalnie do 1/3 dystalnego odcinka jelita krętego
<b>Manifestacja</b>	B <sub>1</sub> : postać niezwiązująca, niepenetrująca B <sub>2</sub> : postać zwężająca B <sub>3</sub> : postać penetrująca	B <sub>1</sub> : postać niezwiązująca, niepenetrująca B <sub>2</sub> : postać zwężająca B <sub>3</sub> : postać penetrująca p: modyfikator postaci około odbytniczej choroby	B <sub>1</sub> : postać niezwiązująca, niepenetrująca B <sub>2</sub> : postać zwężająca B <sub>3</sub> : postać penetrująca B <sub>2</sub> B <sub>3</sub> : postać zwężająca i penetrująca w tym samym lub różnym czasie p: modyfikator postaci około odbytniczej choroby
<b>Wzrost</b>	-	-	G <sub>0</sub> : nie stwierdza się opóźnienia wzrostu G <sub>1</sub> : opóźniony wzrost

\* w klasyfikacji montrealaskiej i paryskiej L<sub>4</sub> i L<sub>4</sub>a/L<sub>4</sub>b mogą odpowiednio współistnieć z L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>.

Choroba Leśniowskiego-Crohna może być klasyfikowana jako:

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

- rozlana, w momencie gdy zmiany chorobowe obejmują powyżej 100 cm jelita cienkiego [15].

Dodatkowo, wyróżnia się 3 postaci choroby Leśniowskiego-Crohna: zapalną, zwężającą i przetokową (penetrującą). Wyniki badań wskazują, że postać zapalna często może ulec konwersji do pozostałych postaci choroby. Wartość prognostyczną w kontekście późniejszego przebiegu klinicznego choroby ma umiejscowienie zmian markoskopowych. Z postacią zwężającą częściej związana jest lokalizacja zmian chorobowych wyłącznie w jelicie cienkim. Natomiast występowanie zmian wyłącznie w okrężnicy jest zazwyczaj powikłane postacią przetokową choroby [17].

## 2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Etiologia choroby Leśniowskiego-Crohna jest nieznana. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej i stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadzi do jej zniszczenia i włóknienia oraz powstawania przetok i zwężeń [9]. Sugeruje się, że podatność na zachorowanie może być zależna m.in. od mutacji genu białka NOD2 (ang. *nucleotide oligomerization domain*) zlokalizowanego na chromosomie 16, które odpowiada za regulację aktywacji makrofagów w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne. Ryzyko zachorowania na chorobę Leśniowskiego-Crohna zwiększa się 20-40 krotnie w przypadku obecności dwóch alleli zmutowanego genu. W rozwoju procesu zapalnego ważną rolę odgrywa również TNF- $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworu) jak i inne cytokiny prozapalne [10]. Naukowcy zidentyfikowali ponad 200 różnych genów, które są bardziej rozpowszechnione u chorych na Leśniowskiego-Crohna niż w ogólnej populacji. Dostępne są również dowody wskazujące że choroba występuje rodzinnie – około 3 na 20 osób z tą chorobą ma również bliskiego krewnego (matkę, ojca, siostrę lub brata), który również cierpi na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Dodatkowo, u niektórych osób podatnych genetycznie, infekcja w wieku dziecięcym może prowadzić do nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej i w konsekwencji powodować objawy choroby Leśniowskiego-Crohna [13]. Również palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania i pogarsza przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna [10], [13]. Niektórzy naukowcy uważają, że czynniki środowiskowe mogą również odgrywać rolę w patogenezie choroby. Sugeruje się, że choroba Leśniowskiego-Crohna jest „chorobą bogatych”. Większą liczbę zachorowań notuje się w krajach rozwiniętych takich jak Wielka Brytania czy Stany Zjednoczone, a mniejszą w rozwijających się częściach świata jak Afryka czy Azja. Dodatkowo obserwuje się większe rozpowszechnienie choroby od 1950 roku [13].

Udział układu immunologicznego w powstawaniu choroby jest kolejnym zagadnieniem badanym przez specjalistów. Badania dowodzą, że w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit ma miejsce zaburzona regulacja limfocytów T pomocniczych. Limfocyty te produkują cytokiny, takie jak: interferon  $\gamma$ , interleukiny czy czynnik martwicy guza  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Ten ostatni ma zasadnicze znaczenie w



inicjowaniu stanu zapalnego jelita, bierze też udział w stymulacji produkcji enzymów, które uczestniczą w uszkodzeniu śluzówki jelitowej [19].

Uważa się, że kluczową rolę w patogenezie choroby Leśniowskiego-Crohna może odgrywać aktywacja przez antygeny pokarmowe lub bakteryjne śluzówkowego systemu immunologicznego jelit. Nie wyklucza się również wpływu nieprawidłowej flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym chorych, ponieważ w przebiegu choroby zanika naturalna tolerancja na antygeny bakterii flory jelitowej. Jest ona zależna najprawdopodobniej od zachodzących w grasicy procesów prowadzących do apoptozy autoreaktywnych limfocytów rozpoznających antygeny, znajdujące się fizjologicznie w przewodzie pokarmowym. W efekcie wystąpienia dysfunkcji śluzówkowego układu immunologicznego oraz reakcji krzyżowych z antygenami bakteryjnymi i antygenami komórek nabłonka rozwija się stan zapalny. Pozostające w mikrokrażeniu śluzówkowym limfocyty B, limfocyty T, komórki tuczne, eozynofile, neutrofile i makrofagi, ulegają dalszej aktywacji i stymulują lokalny proces zapalny. Podczas procesu niszczenia błony śluzowej jelita następuje zwiększenie liczby efektorowych komórek układu chłonnego we krwi obwodowej, takich jak aktywowane limfocyty T CD4+ (ang. *cluster of differentiation 4*; antygen różnicowania komórkowego 4), limfocyty CD8+ i cytotoksyczne nabłonkowe limfocyty cytolityczne (ang. *intraepithelial lymphocytes*; IELs) oraz limfocyty T zawierające białko porotwórcze (ang. *pore forming protein*; PRF) [18].

Powszechnie akceptowana jest również tzw. teoria higieny, która dokumentuje mniejsze występowanie chorób zapalnych jelit w przypadku większego narażenia na czynniki infekcyjne w dzieciństwie. Częstość nieswoistych zapalnych chorób jelit w krajach tzw. Trzeciego Świata jest znacznie niższa [39].

### **2.3. ROZPOZNANIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA**

Diagnostyka choroby Leśniowskiego-Crohna opiera się przede wszystkim na badaniach obrazujących oraz badaniu histopatologicznym wycinków ściany jelita. Obraz kliniczny choroby Leśniowskiego-Crohna jest niespecyficzny. Zwłaszcza w przypadku pierwszej manifestacji choroby obraz kliniczny jest typowy dla infekcyjnych zapaleń przewodu pokarmowego. Podczas badania podmiotowego i przedmiotowego należy zawsze zwrócić uwagę na pozajelitowe manifestacje choroby Leśniowskiego-Crohna. Stwierdzenie tkliwości powłok brzusznych oraz obecności patologicznych oporów jest możliwe podczas badania przedmiotowego. Zalecane jest dokładne zbadanie okolic odbytu, ponieważ zmiany w tym obrębie często występują w początkowym etapie choroby. Wyniki badań biochemicznych takie jak podwyższony poziom białek ostrej fazy (CRP) czy leukocytoza sugerują toczący się proces zapalny, ale nie różnicują jego etiologii. Do powyższych objawów dochodzą jeszcze objawy zależne od zespołu złego wchłaniania (niedokrwistość wynikająca z niedoboru witaminy B, hipoalbuminemia, hipokalemia

z towarzyszącymi ciężkimi zmianami śluzówkowymi, zaburzenia elektrolitowe przy przedłużającej się bieguncie lub niedokrwistość wynikająca z niedoboru żelaza przy towarzyszącym podkrwawianiu. Różnicowaniu choroby Leśniowskiego-Crohna i infekcyjnych zapaleń jelit służą badania bakteriologiczne. Dodatkowo stosowane są badania obrazowe (wlew do jelita cienkiego, scyntygrafia znakowanymi leukocytami), ultrasonografię, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, badania endoskopowe i histopatologiczne [12]. Rozpoznanie opiera się na endoskopowym, radiologicznym i histologicznym potwierdzeniu odcinkowych zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym, często o charakterze zapalenia ziarniniakowego. Nie ma ścisłych kryteriów rozpoznania, zwłaszcza pozwalających zawsze odróżnić chorobę Leśniowskiego-Crohna jelita grubego od wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; u ~10% chorych rozpoznaje się nieokreślone zapalenie jelita grubego [9].

Krótki opis badań pomocniczych wykorzystywanych w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna przedstawiono poniżej.

### 1. Badania laboratoryjne:

- pomocne w wykryciu i określeniu stopnia niedoborów oraz w ocenie aktywności procesu chorobowego: niedokrwistość, leukocytoza, nadpłytkowość, wzrost OB. (odczyn Biernackiego), zwiększone stężenie CRP, hipoproteinemia z hipoalbuminemią, hipokaliemia;
- oznaczenie przeciwciał przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) – pomocne w różnicowaniu z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zwłaszcza łącznie z pANCA (przeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów) – Tabela 2;
- kalprotektyna i laktoferyna w kale – użyteczne w rozpoznawaniu aktywnego zapalenia jelita [9].

**2. Badania obrazowe: kontrastowe badania radiologiczne** (mają coraz mniejsze znaczenie w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna) – badanie pasażu jelita cienkiego (ewentualnie z powietrzem – enterokliza) lub kontrastowy wlew doodbytniczy typowo ujawniają odcinkowe zmiany jelita cienkiego lub grubego (pojedyncze lub mnogie zwężenia, charakterystyczne, głębokie owrzodzenia, dające obraz „kolców róży” lub „spinek do mankietów”), przetoki; ultrasonografia, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny – ujawnienie ropni i przetok, ponadto uwidocznienie ściany jelita, ocena jej grubości i szerokości światła; czułość tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu choroby Leśniowskiego-Crohna wynosi ~80% [9].

**3. Endoskopia: ileokolonoskopia** (kolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego) z pobraniem wycinków z jelita krętego i każdego segmentu jelita grubego jest podstawowym badaniem w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna. Najwcześniejsza zmiana to drobne aftowate owrzodzenia błony śluzowej, później jej nieregularny obrzęk i głębokie owrzodzenia o różnym kształcie; typowe są linijne owrzodzenia poprzeczne i podłużne, dające charakterystyczny efekt

„brukowania”. Rektoskopia – nieregularne zwężenie światła odbytnicy, wysepkowe zajęcie błony śluzowej z odcinkami zdrowymi, owrzodzenia; w ~50% przypadków z zajęciem jelita grubego błona śluzowa odbytnicy ma wygląd prawidłowy, jednak badanie histologiczne wycinka błony śluzowej odbytnicy może wykazać obecność ziarniaków lub odczynu ziarniniakowego w warstwie podśluzowej. Kolonoskopia – umożliwia ocenę rodzaju i zakresu zmian zapalnych w okrężnicy i końcowym odcinku jelita krętego (wskazane pobranie licznych wycinków). Endoskopia kapsułkowa – przy podejrzeniu zmian zapalnych w jelicie cienkim, niedostępnym dla zwykłych badań endoskopowych i radiologicznych. Enteroskopia – w wybranych przypadkach umożliwia pobranie wycinków z jelita cienkiego, poszerzanie zwężeń, usuwanie uwięźniętej kapsułki endoskopowej oraz tamowanie krwawienia [9].

**4. Badanie histologiczne:** nie ma patognomonicznych cech histologicznych; w 60% przypadków w ścianie jelita nieserowaciejące ziarniaki z komórek nabłonkowych, komórek olbrzymich wielojądrowych typu Langhansa i limfocytów [9].

**5. Badania mikrobiologiczne:** u chorych ze świeżo rozpoznaną aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna (lub z zaostrzeniem) należy wykonać badania mikrobiologiczne stolca (w tym w kierunku zakażenia *Clostridium difficile*) [9].

Rozpoznanie różnicowe w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna jelita krętego obejmuje wykluczenie:

- gruźlicy jelit – trudna do odróżnienia, podobny obraz histologiczny (zapalenie ziarniniakowe) i podobna lokalizacja w okolicy krętniczo-kątniczej; decydują badania mikrobiologiczne i stwierdzenie martwicy serowatej;
- ostrego zapalenia jelita krętego – nagły początek z objawami sugerującymi zapalenie wyrostka robaczkowego, rozpoznawane zazwyczaj w czasie laparotomii; przyczyną mogą być pasożyty czy pałeczki z rodzaju *Yersinia*,

a w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna okrężnicy wykluczenie:

- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (Tabela 2);
- niedokrwiennego zapalenia jelita grubego – zaawansowany wiek chorych, zapoczątkowanie choroby krwotokiem jelitowym, szybki przebieg, typowa lokalizacja zmian w okolicy zagięcia śledzionowego;
- raka okrężnicy – może przypominać chorobę Leśniowskiego-Crohna, jeśli wywołuje zwężenie jelita na dłuższym odcinku; głównie chorzy w wieku podeszłym, bez miejscowych i ogólnych objawów zapalenia oraz typowych dla choroby Leśniowskiego-Crohna zmian błony śluzowej w obrębie samego zwężenia;
- zespołu jelita drażliwego [9].

Tabela 2. Różnice między wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego a chorobą Leśniowskiego-Crohna jelita grubego [9].

Objawy	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Choroba Leśniowskiego-Crohna
Krwawienie	Bardzo często	Rzadko
Ból brzucha	Niezbyt nasilony	Silny, często
Wyczuwalny guz brzucha	Bardzo rzadko	Dość często
Przetoki	Bardzo rzadko	Znacznie częściej
Zajęcie odbytnicy	95%	50%
Zmiany około odbytowe	5–18%	50–80%
Polipy rzekome	13–15%	Rzadziej
<i>Mega colon toxlum</i>	3–4%	Rzadziej
Wolna perforacja	2–3%	Rzadziej
Zwężenie jelita	Rzadko	Często
pANCA	~60%	~10%
ASCA	~10%	~60%*

\*Duża swoistość w rozpoznawaniu choroby Leśniowskiego-Crohna, jeśli są obecne zarówno w klasie IgA, jak i IgG. ASCA – przeciwciała przeciwko *Saccharomyces cerevisiae*, pANCA – przeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów

#### Ocena aktywności choroby

W praktyce klinicznej ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna jest trudna i nie ma jednej obowiązującej klasyfikacji tej choroby. Występujące u chorych objawy kliniczne są zróżnicowane i nie zawsze korelują ze stanem ogólnym, wynikami badań laboratoryjnych czy obrazem endoskopowym. W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania skuteczności terapii stosuje się wskaźniki aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna. W przypadku pacjentów dorosłych jest to CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*), a w przypadku dzieci PCDAI (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*). Aktywność choroby jest określana w oparciu o nasilenie objawów klinicznych i reakcję na leczenie. Wyróżnia się cztery postacie choroby Leśniowskiego-Crohna: remisja, postać łagodna do średnio ciężkiej, postać średnio ciężka do ciężkiej, postać ciężka do piorunującej [10], [12]. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis skal CDAI oraz PCDAI.

Tabela 3. Sposób obliczania wskaźnika CDAI [14], [12].

Komponent	Punktacja
Liczba luźnych stolców w tygodniu	Suma x 2
Bóle brzucha (skala: 0–3, codziennie przez tydzień)	Suma x 5
Samopoczucie (skala: 0–4, codziennie przez tydzień)	Suma x 7
Objawy pozajelitowe i powikłania (0-brak, 1-za każdy*)	Suma x 20
Leki przeciwbiegunkowe (0-nie; 1-tak)	x 30
Guz w jamie brzusznej (0-brak; 2-wątpliwy; 5-obecny)	x 10
Hematokryt (<0,47 u mężczyzn i <0,42 u kobiet)	x 6
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	x 1

<b>Ocena aktywności choroby (suma punktów):</b>	<150 – remisja 150–220 – mała aktywność 220–450 – średnia aktywność >450 – duża aktywność
---	--

\* po 1 punkcie za każdy: obecność bólów stawów (artralgia) lub artretyzm; zapalenie tęczówki lub zapalenie błony naczyniowej oka; obecność rumienia guzowatego, piodermii zgorzelinowej lub aftowego owrzodzenia; szczeliny odbytu, przetoki lub ropnie; obecność innych przetok; gorączka w poprzednim tygodniu.

Należy zaznaczyć, że podział na łagodną, umiarkowaną i ciężką postać choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika CDAI jest umowny i nie jest dokładnie sprecyzowany. W większości badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z aktywną postacią choroby włączano chorych z CDAI>220 punktów, a za uzyskanie remisji choroby uznawano gdy wartość wskaźnika CDAI zmniejszała się <150 punktów [91].

Istnieją co najmniej dwie powszechnie stosowane skale PCDAI – oryginalna (Hyams 1991 [84]) oraz zmodyfikowana wg Ryżki i Woynarowskiego (Ryżko 1995 [85]). W skali zmodyfikowanej pomiary wzrostu i wagi zastąpiono łatwiejszym do oceny wskaźnikiem Cole'a, a hematokryt zastąpiono pomiarem hemoglobiny [12] – w polskiej praktyce nie jest stosowana oryginalna skala PCDAI, ze względu na brak zaktualizowanych siatek centylowych zmian wzrostu w populacji polskiej.

Tabela 4. Sposób obliczania wskaźnika PCDAI.

Komponent	Skala oryginalna wg Hyams 1991 [14]		Skala zmodyfikowana wg Ryżki i Woynarowskiego [90]		
	Opis	Punktacja	Opis	Punktacja	
Ból brzucha	Brak	0	Brak	0	
	Łagodny – krótki, nie przeszkadza w aktywności	5	Słabe	5	
	Umiarkowany/poważny – codzienny, dłużej występujący wpływa na aktywność; nocny	10	Silne	10	
Stolce (dziennie)	Uformowane lub nie więcej niż 1 luźny stolec; bez krwi	0	<2 bez krwi	0	
	Nie więcej niż 2 częściowo uformowane stolce z małą ilością krwi lub 2-5 luźnych stolców z lub bez niewielkiej ilości krwi	5	2-5 luźne/ krew	5	
	Krwawienie lub ≥ 6 luźnych stolców lub nocne biegunki	10	>5 lub znaczne krwawienie	10	
Samopoczucie	Dobre; nie ograniczające aktywności	0	Dobre	0	
	Gorsze; sporadyczne trudności w utrzymaniu aktywności	5	Nieco gorsze	5	
	Zła; częste ograniczenie aktywności	10	Złe	10	
<b>Parametry laboratoryjne</b>					
Hematokryt (%)	<10 lat	11-14 lat (M)	-	-	Nie dotyczy – w skali zmodyfikowanej hematokryt zastąpiono pomiarem stężenia hemoglobiny.
	>33	>35	0	0	
	28-32	30-34	2,5	2,5	
	<28	<30	5	5	
	15-19 (M)	11-19 (K)	-	-	

	>37	>34	0	0		
	32-36	29-33	2,5	2,5		
	<32	<29	5	5		
<b>Stężenie hemoglobiny (g/dl)</b>	Nie dotyczy				>12	0
					10-12	2,5
					<10	5
<b>Wskaźnik opadania erytrocytów (mm/godzinę)</b>	<20		0		<20	0
	20-50		2,5		20-50	2,5
	>50		5		>50	5
<b>Albumina (g/dl)</b>	>35		0		>35	0
	31-35		2,5		31-35	2,5
	<31		5		<31	5
<b>Badania przedmiotowe</b>						
<b>Waga</b>	Wzrost wagi lub dobrowolna stabilizacja/ utrata masy ciała		0	Nie dotyczy – w skali zmodyfikowanej pomiaru zastąpione przez wskaźnik Cole'a.		
	Mimowolna stabilizacja wagi, utrata masy ciała o 1-9%		5			
	Utrata masy ciała ≥10%		10			
<b>Wzrost</b>	Spadek <1 kanał centylowy		0			
	Spadek ≥1 centylowy, <2 kanały centylowe		5			
	Spadek >2 kanały centylowe		15			
<b>Wskaźnik Cole'a</b>	Nie dotyczy				>85	0
					80-85	5
					<85	10
<b>Badanie palpacyjne brzucha</b>	Brak tkiwości i oporu		0	Brak tkiwości i oporu		
	Nieznaczną tkiwość lub wyczuwalny guz		5	Nieznaczną tkiwość lub wyczuwalny guz		
	Wyraźną tkiwość i guz		10	Wyraźną tkiwość i guz		
<b>Zmiany okołoodbytnicze</b>	Brak		0	Brak		
	Zmiany zapalne lub 1-2 łagodne przetoki lub szczeliny, niewielki drenaż, brak tkiwości		5	Niewielkie, bezbolesne		
	Aktywne przetoki, drenaż, tkiwość lub ropień		15	Przetoki, bolesność lub ropień		
<b>Manifestacje pozajelitowe</b>						
<b>Gorączka ≥38,5 °C przez 3 dni w ciągu ostatniego tygodnia, wrzody doustne; zapalenie stawów; zapalenie błony naczyniowej oka, rumień guzowaty; piodermia zgorzelinowa</b>	Brak		0	Brak		
	1		5	1 z objawów		
	≥ 1		10	2 lub więcej		

K-kobiety; M-mężczyźni.

Według danych z referencji [14], wynik w skali PCDAi <10 punktów oznacza remisję choroby, wynik pomiędzy 11-30 punktów wskazuje na umiarkowane nasilenie, >30 punktów to choroba aktywna, a ciężką postać stwierdzi się w przypadku wyniku wynoszącego >50 punktów. Z kolei według referencji [90]: 0 -10 punktów oznacza brak aktywności klinicznej choroby; 11 - 25 punktów łagodną postać

choroby; 26 -50 punktów umiarkowaną postać choroby, a >51 punktów ciężką postać choroby. Powyższe niewielkie rozbieżności wskazują, że podział na łagodną, umiarkowaną i ciężką postać choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika PCDAI (podobnie jak dla wskaźnika CDAI) nie jest dokładnie określony. Zgodnie z zapisami w proponowanej modyfikacji programu lekowego [3] średnio ciężka postać choroby Leśniowskiego-Crohna jest definiowana jako uzyskanie wskaźnika PCDAI w przedziale 31–50 punktów. Natomiast w badaniu rejestracyjnym infliksymabu w populacji pediatrycznej (Hyams i wsp. 2007) [93] wzięli udział pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby- wskaźnik PCDAI >30 punktów, a lek został zarejestrowany w leczeniu pacjentów z ciężką, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Natomiast Rada Przejrzystości AOTMiT zaproponowała przyjęcie ujednoczonego wskaźnika PCDAI. Proponowane przez Radę wartości progowe dla wskaźnika PCDAI dla nawrotu/zaostrenia wynoszą >10 punktów, a dla ciężkiej postaci choroby >40 punktów [101]. W związku z powyższym należy mieć na uwadze, że opisowe określenie aktywności choroby jako umiarkowana czy ciężka nie jest w pełni jednoznaczne i powinno być doprecyzowane z wykorzystaniem zakresu punktowego uzyskanego w danej skali.

Stopień nasilenia choroby ocenia się również przy wykorzystaniu wskaźnika aktywności Harvey'a Bradshaw'a (ang. *Harvey-Bradshaw index*; HBI). W tabeli poniżej przedstawiono kryteria przeprowadzenia oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HBI [86].

Tabela 5. Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HBI [86].

Komponent	Punktacja	Opis
<b>Ogólny stan zdrowia</b>	0	Bardzo dobry
	1	Nieznacznie słabszy
	2	Słaby
	3	Bardzo słaby
	4	Wyjątkowo słaby
<b>Ból w obrębie jamy brzusznej</b>	0	Brak
	1	Łagodny
	2	Umiarkowany
	3	Silny
<b>Liczba płynnych stolców na dzień</b>	liczba/dzień	liczba/dzień
<b>Opór w obrębie jamy brzusznej</b>	0	Brak
	1	Obecność niepewna
	2	Obecność pewna
	3	Obecność pewna i wyczuwalna
<b>Powikłania: ból stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, aftowe owrzodzenia, piodermia zgorzelinowa, szczelina odbytu, nowa przetoka, ropień</b>	1 punkt za każde powikłanie	liczba/dzień

Wynik stanowi suma punktów uzyskanych zgodnie z tabelą. Wynik poniżej 4 punktów uważany jest za remisję. Wynik w zakresie od 5 do 8 punktów oznacza łagodną postać choroby, a wynik powyżej 9 wskazuje na ciężką postać choroby Leśniowskiego-Crohna [86].

Do oceny nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna można również wykorzystać skalę endoskopową (ang. *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity; CDEIS*). W skali tej jelito podzielono na 5 segmentów: odbytnicę, zstępicę, poprzecnicę, wstępicę i jelito kręte. W zależności od obecności głębokich jak i powierzchniowych owrzodzeń oraz od powierzchni jaka zajęta jest przez stan zapalny i owrzodzenia (ocenianych w centymetrach) każdemu wyodrębnionemu odcinkowi jelita przyznawana jest odpowiednia liczba punktów. Do łącznej sumy dodaje się również 3 punkty, w przypadku gdy zwężenie z owrzodzeniem było obecne w którymkolwiek z badanych segmentów oraz następne 3 punkty jeśli stwierdzono występowanie zwężenia bez owrzodzenia. Zakres punktów możliwych do uzyskania wynosi od 0 do 44. Im wyższa liczba punktów tym cięższy przebieg choroby [87].

Tabela 6. Endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna – CDEIS [87].

Punktacja	Odbytnica	Esica i część zstępująca	Poprzecznicza	Kątnica i wstępnica	Jelito kręte	Suma
Głębokie owrzodzenia (12 jeżeli obecne, 0 jeżeli nieobecne w segmencie)	+		+		+	= Suma 1
Powierzchniowe owrzodzenia (6 jeżeli obecne, 0 jeżeli nieobecne w segmencie)	+		+		+	= Suma 2
Powierzchnia zajęta chorobowo (cm)	+		+		+	= Suma 3
Powierzchnia zajęta przez owrzodzenia (cm)	+		+		+	= Suma 4
Suma 1+ Suma 2+ Suma 3+ Suma 4 =						= Suma A
Ilość segmentów całkowicie lub częściowo uwidocznionych (1–5)						= n
Suma częściowa A/n=						= Suma B
Jeżeli zwężenie z owrzodzeniem jest obecne gdziekolwiek dodać 3 punkty =						= C
Jeżeli zwężenie bez owrzodzenia jest obecne gdziekolwiek dodać 3 punkty =						= D
Suma łączna B + C + D						CDEIS

## 2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się wieloletnim, przewlekłym przebiegiem, w czasie którego zwykle występują naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczne inwalidztwo oraz konieczność operacji z powodu powikłań choroby (60% chorych po 10 latach) [9]. Jedynie u 5% chorych występuje tylko jeden rzut choroby z długotrwałą



remisją. W obrazie klinicznym choroby Leśniowskiego-Crohna głównie obserwuje się nieprawidłowości w obrębie przewodu pokarmowego. Natomiast charakterystyczne objawy pozajelitowe i powikłania metaboliczne wskazują na ogólnoustrojowe zakłócenie hemostazy. Zajęcie przewodu pokarmowego obejmuje:

- jelita – zmiany najczęściej zlokalizowane są w końcowym odcinku jelita krętego (40-50% przypadków), z kolei u 25-30% pacjentów choroba jest ograniczona do jelita cienkiego; w 30-40% przypadków jelito cienkie i grube są zajęte jednocześnie, a w 20% przypadków zajęte jest samo jelito grube;
- górny odcinek przewodu pokarmowego – u 0,5-13% chorych zmiany występują w przełyku, żołądku i dwunastnicy; u 40-80% dzieci i 5-20% dorosłych zmiany obserwuje się w jamie ustnej, w niektórych przypadkach już na początku choroby, a czasami dopiero po wielu latach od rozpoznania;
- okolicę odbytu – zmiany takie jak szczeliny, przetoki lub ropnie w okolicach odbytu są charakterystyczne dla choroby Leśniowskiego-Crohna; występują u 35-45% chorych [8], [10].

U podłoża choroby Leśniowskiego-Crohna leżą również zaburzenia hemostazy, w związku z tym pacjenci często skarżą się również na dolegliwości spoza przewodu pokarmowego. Takie objawy pozajelitowe notuje się u 6-47% chorych i często stwierdza się ich współistnienie z lokalizacją zmian zapalnych w jelicie grubym. Objawy pozajelitowe najczęściej dotyczą:

- stawów (20-30% przypadków): zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów, w szczególności krzyżowo-biodorowych,
- skóry (2-15% przypadków): rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry,
- oczu (3-5% przypadków): współczulne zapalenie błony naczyniowej, zapalenie twardówki [8], [10].

Objawami ogólnymi występującymi w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna są: osłabienie, gorączka (u ~30% pacjentów), utrata masy ciała (wskutek niedostatecznego odżywiania lub zespołu upośledzonego wchłaniania). Dodatkowo wyróżnia się objawy zależne od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym, które omówiono poniżej.

W przypadku postaci klasycznej choroby z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego (40–50% chorych) początek choroby jest zwykle skryty, rzadziej ostry, przypominający zapalenie wyrostka robaczkowego. Czasem pierwsze objawy to: niedokrwistość, gorączka o nieznannej przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. Zwykle dominuje ból brzucha i biegunka. Domieszka krwi w stolcu obserwowana jest rzadko, ale mogą też wystąpić smoliste stolce. U ~30% chorych wyczuwalny jest guz w prawym dolnym kwadrancie jamy brzusznej. Rozległe zajęcie jelita cienkiego prowadzi do zespołu upośledzonego wchłaniania – z biegunką tłuszczową, niedokrwistością, hipoproteinemią, awitaminozą (zwłaszcza B<sub>12</sub>) i zaburzeniami

elektrolitowymi. Z czasem rozwija się niedożywienie i wyniszczenie, a u chorych z hipoalbuminemią pojawiają się obrzęki. W przypadku zmian występujących w obrębie jelita grubego (u 20% chorych występują zmiany izolowane, a u 30–40% pacjentów równocześnie zajęte jest jelito cienkie) objawy mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Najczęstszym i w 50% przypadków pierwszym objawem jest biegunka (rzadko z makroskopową domieszką krwi), często ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego. W przypadku zmian zlokalizowanych w jamie ustnej występującymi objawami są ból, afty i owrzodzenia. Dysfagia i odybofagia występują gdy zmiany obejmują przełyk, a ból brzucha i wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika) gdy zmiany zlokalizowane są w żołądku i dwunastnicy. Jeśli zmiany chorobowe występują w okolicy odbytu objawami są wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki około odbytowe. Objawy te występują u 50–80% chorych z zajęciem jelita grubego i mogą być pierwszym symptodem choroby [9].

Wśród powikłań choroby Leśniowskiego-Crohna można wyróżnić powikłania miejscowe oraz powikłania pozajelitowe. Do powikłań miejscowych zaliczane są: przetoki zewnętrzne (okołodbytowe, jelitowo-skórne) i wewnętrzne (między jelitem cienkim a kątnicą, inną pętlą jelita cienkiego, esicą, pęcherzem moczowym i pochwą), ropnie międzypętlowe i znaczne zwężenie światła jelita z objawami niepełnej niedrożności, rzadziej ostra niedrożność jelit, masywny krwotok, wolna perforacja z rozlanym zapaleniem otrzewnej. Dodatkowo jako możliwe powikłanie wskazuje się zwiększenie ryzyka wystąpienia raka jelita grubego, ale mniejsze niż w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Z kolei wśród powikłań pozajelitowych wymienia się:

- zmiany w układzie kostno-stawowym: zapalenie stawów (postać obwodowa i osiowa), osteopenia i osteoporoza;
- zmiany w wątrobie i drogach żółciowych: stłuszczenie wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, rak dróg żółciowych;
- zmiany skórne: rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry;
- zmiany oczne: zapalenie spojówek, zapalenie tęczęwki.
- powikłania naczyniowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Ponadto często występuje kamica żółciowa (30% chorych z zajęciem jelita krętego), palce pałeczkowate (40–60% pacjentów z ciężkimi rzutami choroby) i kamica moczowa (10% chorych) [9].

Do tej pory nie określono czynników, które w momencie rozpoznania choroby pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby. Jednak ciężki przebieg choroby wiązany jest z takimi czynnikami ryzyka jak: palenie tytoniu, młody wiek w chwili rozpoznania, zwężająca i przetokowa postać choroby, rozległe zajęcie jelita [15].

Uważa się również, że u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna zlokalizowaną w okrężnicy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego. Zmiany w obrębie górnego odcinka przewodu

pokarmowego obserwuje się rzadko (do 13% przypadków), ale ich obecność jest czynnikiem prognozującym niekorzystny przebieg, w związku z tym muszą być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych [15], [16]. Przyjmuje się również, że zaprzestanie palenia tytoniu przez chorych zwiększa szansę osiągnięcia remisji [15].

Rokowanie w zakresie wyleczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest niepomyślne. Najczęściej uzyskuje się co najwyżej okresową remisję choroby. W czasie swojego życia, co najmniej połowa pacjentów wymaga operacji, a wyniki zabiegu najczęściej nie są w pełni zadowalające. W przypadku zajęcia jelita cienkiego częstość nawrotów choroby wynosi aż 70%. Powtórzenia zabiegu operacyjnego wymaga prawie co drugi chory. Bardziej pomyślne rokowanie wydaje się mieć miejsce w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna z lokalizacją obejmującą jelito grube. Jednak nawet po zabiegu proktokolektomii u 7-10% chorych występują wznowy w jelicie krętym [8].

Do monitorowania przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna jest wykorzystywany obraz endoskopowy, który odzwierciedla stopień aktywności choroby. W celu potwierdzenia remisji wskazane jest wykonanie kolonoskopii umożliwiającej ocenę gojenia zmian błony śluzowej jelita. Jednak sam obraz endoskopowy w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna nie zawsze jest wystarczający. Dlatego do śledzenia przebiegu choroby konieczne jest przeprowadzenie całościowej oceny klinicznej, endoskopowej oraz histologicznej. Do oceny postępów leczenia mogą służyć również parametry biochemiczne takie jak poziom albumin, żelaza w surowicy, poziom hemoglobiny, stężenie białka CRP i poziom OB. Szybkim sposobem monitorowania stanu zapalenia i wygojenia śluzówki jelit jest również badanie poziomu kalprotektyny w próbkach kału. Obniżanie się stężenia odzwierciedla pozytywne zmiany obserwowane u pacjentów przechodzących leczenie, u których obserwuje się remisję. Z drugiej strony, wzrost stężenia kalprotektyny świadczy o nadchodzącym lub przebiegającym zaostrzeniu choroby [35].

Z kolei zgodnie z zapisami przedstawionymi w Programie Lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B. 32 (Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) [42]:

- w przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym u osób dorosłych monitorowanie leczenia infliksymabem obejmuje wykonanie, co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku, następujących badań: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT; wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI; z kolei w leczeniu podtrzymującym należy wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI przynajmniej, co 16 tygodni,
- w przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym u dzieci monitorowanie leczenia infliksymabem obejmuje wykonanie, co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku, następujących badań: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT; wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika PCDAI; z kolei w leczeniu podtrzymującym należy wykonywać

morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę PCDAI przynajmniej co 16 tygodni [42].

Choroba Leśniowskiego-Crohna jako schorzenie przewlekłe stanowi poważny problem dla pacjentów jak i dla ich najbliższego otoczenia. Pacjenci z trudem akceptują fakt, że choroba ta jest wciąż nieuleczalna. Świadomość ta często prowadzi do rozwoju depresji, a w konsekwencji działa jako psychogeny czynnik pogarszający stan kliniczny chorego. Dlatego szczególnie ważne podczas prawidłowego prowadzenia terapii jest nie tylko łagodzenie objawów choroby ale także poprawa jakości życia pacjentów. Przewlekły przebieg choroby może prowadzić do niepełnosprawności, rozwoju negatywnych zachowań i emocji, upośledzenia funkcji biopsychospołecznych pacjentów, co w konsekwencji przekłada się na niższą jakość życia chorych. Dlatego też konieczne jest odpowiednie zaplanowanie opieki nad przewlekłym chorym pacjentem w celu zapewnienia mu optymalnego stopnia aktywności życiowej. Wykazano, że częste występowanie problemów jelitowych u pacjentów (zwłaszcza obecność uporczywych skurczowych bólów brzucha i występowanie luźnych stolców) stanowi główną przyczynę obniżenia poziomu jakości życia chorych [32]. Również w opracowaniu Bernklev i wsp. 2005 [33] zaobserwowano znaczny wpływ częstości występowania problemów jelitowych na jakość życia chorych – im częściej pacjenci zgłaszali występowanie problemów jelitowych tym gorsza była ich jakość życia. Podobnie, Casellas i wsp. (2005) [34] raportowali znaczący wpływ bólu i dyskomfortu na jakość życia pacjentów. Na dolegliwości bólowe nie skarżyło się aż 67,9% chorych będących w okresie remisji, podczas gdy u większości pacjentów (65,9%) z zaostrzeniem choroby występowały ból i dyskomfort.

W leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna ważne jest, aby uwzględnić psychiczne, fizyczne i społeczne potrzeby chorych. Istotą uzyskania dobrej jakości życia jest zaspokojenie nadrzędnych potrzeb chorego indywidualnie, ponieważ nie dla każdego człowieka te same wartości są równie ważne [32].

## **2.5. EPIDEMIOLOGIA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA I OBCIĄŻENIE CHOROBA**

### **2.5.1. EPIDEMIOLOGIA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA W POLSCE I NA ŚWIECIE**

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania choroby Leśniowskiego-Crohna na świecie nie są jednolite. Choroba ta występuje głównie w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Wyraźny wzrost zapadalności na chorobę Leśniowskiego-Crohna (wzrost ten dotyczył głównie choroby Leśniowskiego-Crohna jelita grubego) obserwowano w latach 70. i 80. ubiegłego wieku [20].

W krajach Unii Europejskiej zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna wynosi 5 nowych przypadków na 100 tys. ludności rocznie [21]. Natomiast chorobowość w Europie jest szacowana na 40–50 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok [22]. Zapadalność i chorobowość wśród kobiet i mężczyzn jest podobna [12].

Również dane z przeglądu systematycznego Molodecky 2012 [27] potwierdzają, że najwyższe wskaźniki zapadalności odnotowuje na się w bardziej uprzemysłowionych rejonach: 10,6/100 000 osób w Anglii; 20,2/100 000 osób w Kanadzie; 29,3/100 000 osób w Australii. Podobna tendencja obserwowana jest w odniesieniu do chorobowości – najwyższe wskaźniki zanotowano w Europie (322/100 000 osób) i Kanadzie (319/100 000 osób). Biorąc po uwagę fakt, że śmiertelność z powodu nieswoistych zapaleń jelit jest niska, a chorobę diagnozuje się często w młodym wieku przewiduje się, że globalna chorobowość na choroby z grupy nieswoistych zapaleń jelit będzie wzrastać [27]. Natomiast w przypadku krajów azjatyckich, częstość występowania choroby Leśniowskiego-Crohna szacuje się na 0,5–4,2/100 000 osób [28], a najniższe wskaźniki obserwuje się w Afryce Południowej (0,3–2,6/100 000 osób) i Ameryce Łacińskiej (0–0,03/100 000 osób) [29].

Choroba Leśniowskiego-Crohna objawia się u młodych ludzi. Najczęściej rozpoznawana jest pomiędzy 15 a 40 rokiem życia, ale zachorowalność może dotyczyć każdego wieku. Drugi, mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50–80 rok życia [26].

W Polsce dokładna sytuacja epidemiologiczna nie jest znana, jednak częstość zachorowań wzrasta. Według szacunków na chorobę Leśniowskiego-Crohna choruje około 15 tysięcy osób, jednak najprawdopodobniej dane te są zaniżone [15].

Dane statystyczne dotyczące liczby zachorowań na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce są dostępne dzięki Krajowemu Rejestrowi Choroby Leśniowskiego i Crohna, który został utworzony w 2005 roku. Na chwilę obecną (wrzesień 2018) w zbieraniu danych uczestniczy 95 ośrodków, a zarejestrowanych pacjentów jest 6324 [23]. Około 23% to pacjenci poniżej 16 roku życia, a ponad 70% chorych zarejestrowanych to osoby poniżej 35 roku życia [39] (stan na kwiecień 2016). Wyniki retrospektywnej bazy danych NFZ wskazują, że w latach 2012 – 2014 w Polsce żyło co najmniej 13 305 pacjentów cierpiących na chorobę Leśniowskiego-Crohna, a wskaźnik chorobowości określono na 35 pacjentów na 100 tysięcy mieszkańców (95% CI: 33 – 36). Dostępne dane wskazują, że liczba nowych zachorowań na wrzodziejące zapalenie jelita grubego pozostaje na stałym poziomie, a w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna notuje się tendencję wzrostową [25].

Z kolei na podstawie danych przedstawionych w Okresowym sprawozdaniu z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 roku [30] możliwe było określenie liczby chorych zakwalifikowanych do Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10

K50). Oszacowano, że w 2016 roku w Polsce łącznie 1350 chorych poddano terapii biologicznej w ramach programu, z czego 778 osób otrzymywało infliksymab.

Również według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego w latach 2012-2014 wynosiła od 317 do 497 osób dla infliksymabu oraz od 353 do 471 osób dla adalimumabu. Liczba pacjentów w wieku od 6 do 18 roku życia leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego w latach 2012-2014 wynosiła od 121 do 178 osób dla infliksymabu. Dodatkowo kilkanaścioro dzieci (w wieku 11-18 lat) leczonych jest adalimumabem każdego roku (w 2015 roku wskazano do chwili przygotowywania Rekomendacji 22 pacjentów). W opinii ekspertów oszacowanie rocznej wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia w programie wynosiło około 500-534 pacjentów [30].

Przedstawione powyżej dane z zakresu liczby chorych dotyczą ogólnie pacjentów cierpiących na chorobę Leśniowskiego-Crohna (z wyjątkiem danych opracowanych na podstawie sprawozdania [30], w którym przedstawiono liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego w ramach Programu Lekowego, a więc pacjentów z ciężką postacią choroby lub z przetokami okołoodbytowymi, niereagujący na inne terapie). Brak jest natomiast danych dotyczących liczby chorych cierpiących na średnio ciężką postać choroby Leśniowskiego-Crohna.

Do oszacowania wielkości populacji docelowej wykorzystano informacje z uchwał Rady NFZ [94]–[98] oraz wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów z Polski - na podstawie opinii ekspertów określono docelowy wzrost liczebności populacji pacjentów leczonych w programie B.32. po proponowanej modyfikacji kryteriów jego realizacji. Zgodnie z danymi dostarczonymi przez ankietowanych ekspertów klinicznych przy uwzględnieniu, że w 2016 roku w programie B.32. leczonych było 1350 pacjentów, w przypadku proponowanego rozszerzenia kryteriów włączenia do programu, liczba samych dorosłych leczonych w ramach programu wzrośnie o 25%-30%, natomiast liczba pacjentów pediatrycznych (<18 lat) leczonych w ramach programu wzrośnie o 10%-15% (ekspert oszacował, że pacjenci pediatryczni stanowią 25%-30% pacjentów cierpiących na chorobę Leśniowskiego-Crohna). W związku z powyższym, można przyjąć, że szacunkowa liczba pacjentów która docelowo będzie zwiększała liczebność populacji pacjentów leczonych w programie B.32. (liczba pacjentów stosujących  $\geq 1$  dawkę leku biologicznego) po wprowadzeniu proponowanej modyfikacji kryteriów realizacji tego programu wyniesie: 598 (maksymalny zakres: od 170 do 1 241) w 1. roku i 641 (od 157 do 1 378) w 2. roku obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia (szczegółowy opis oszacowań znajduje się w Analizie wpływu na budżet dla produktu leczniczego Remsima®).

## 2.5.2. OBCIĄŻENIE CHOROBA

Choroba Leśniowskiego-Crohna może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego, powodując znaczne obniżenie jakości życia, a także upośledzenie sprawności chorego. Choroba ta stanowi duże obciążenie zarówno psychiczno-fizyczne, jak i społeczne ze względu na swój przewlekły i nieuleczalny charakter oraz możliwość powstania różnorodnych powikłań [36]. W związku z tym, że choroba jest na chwilę obecną nieuleczalna pacjenci muszą przyjmować leki przez całe życie. Należy jednak zaznaczyć, że podjęcie odpowiedniego leczenia pozwala na zatrzymanie postępu choroby i powrót do normalnego życia i funkcjonowania. Pacjenci pozbawieni optymalnego leczenia często nie są w stanie pracować zawodowo, a w wielu przypadkach choroba oznacza niepełnosprawności i w konsekwencji wykluczenie społeczne [37].

Obecność tej choroby w znacznym stopniu wpływa na wszystkie dziedziny życia pacjentów. Ogranicza funkcjonowanie emocjonalne, społeczne, a także zawodowe, co w konsekwencji przyczynia się do niskiej samooceny chorych i braku zadowolenia z życia. Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna w porównaniu do ogólnej populacji wykazują gorszą aktywność zawodową. Występowanie okresów zaostrzeń choroby wymaga częstych wizyt i hospitalizacji w szpitalu, co w konsekwencji przekłada się na liczne nieobecności w pracy, a często wiąże się z koniecznością zmiany charakteru pracy, a w niektórych przypadkach nawet z jej utratą [36]. W badaniu, w którym analizowano wpływ nieswoistych zapaleń jelit na aktywność zawodową, wykazano, że niezdolność do pracy wśród kobiet i mężczyzn była odpowiednio 2,8-krotnie i 2,6-krotnie wyższa w porównaniu z osobami zdrowymi w tym samym wieku [38].

U pacjentów cierpiących na chorobę Leśniowskiego-Crohna występowanie fizycznego bólu ma duży wpływ wykonywanie prac domowych i zawodowych. W badaniu wykazano, że kiedy ból pojawiał się częściej, bardziej ograniczał prawidłowe wykonywanie czynności. U większości badanych z gorszą jakością życia istotny okazał się fakt, iż występujący często ból fizyczny wpływał na codzienne funkcjonowanie chorego, powodując konieczność skrócenia czasu wykonywania danego zadania oraz niemożność jego wykonania tak starannie jak zwykle. Badani z gorszą jakością życia w czasie pracy nie byli w stanie osiągnąć celu, który sobie wyznaczyli [32]. W przeprowadzonym na grupie 80 pacjentów specjalistycznych oddziałów gastroenterologicznych (35 kobiet, 45 mężczyzn) badaniu ankietowym 46% pacjentów zadeklarowało, że w ciągu ostatniego miesiąca bez problemu uczestniczyła w życiu zawodowym/szkolnym oraz społecznym, z kolei 34% odpowiedziało, że taka aktywność wiązała się z niedogodnościami. W grupie badanych, 15% osób zadeklarowało, że z powodu choroby byli wykluczeni z życia zawodowego/szkolnego. Osoby, które były wykluczone z życia zawodowego/szkolnego, stan swojego samopoczucia oceniali na 2 lub 3 czyli nie najlepiej lub średnio. Konieczność rezygnacji z aktywności społecznej, zawodowej lub innego ważnego elementu życia z powodu choroby deklarowało 40% ankietowanych. Najczęściej rezygnowano z aktywności

zawodowej (21% ankietowanych), inne aktywności podawane przez respondentów to rezygnacja z życia towarzyskiego, ze studiów, wyjazdów, zajęć fizycznych (piłka nożna, fitness, joga). Analiza ankiet wykazała, że u 47,5% ankietowanych podejmowanie pracy zawodowej/ aktywności szkolnej sprawiało trudności. Problemy w pełnym uczestnictwie w życiu społecznym jako jedną z największych trudności deklarowało 46% respondentów, trudności z podejmowaniem życia intymnego w wyniku choroby zadeklarowało 11% osób, a 10% trudność sprawia za mała ilość informacji na temat choroby i możliwości radzenia sobie z nią. Inne wskazane przez badanych wyzwania to m. in.: brak możliwości jedzenia wszystkich posiłków, uciążliwa dieta, pobyty w szpitalu, akceptacja choroby przez innych, dyskomfort, ograniczenia w uprawianiu sportu, problemy psychiczne, ciągłe nierozpoznanie przyczyn choroby i brak efektów terapii. Dla zdecydowanej większości respondentów najgorsze wspomnienia związane są z bólem brzucha (25%), następnie trudności z wypróżnianiem się, biegunkami, wymiotami, sytuację, w której nie zdążyło się lub nie miało dostępu do toalety, operacja oraz związane z nią przygotowania, pobyty w szpitalu, zabiegi, brak możliwości wyjścia z domu, ciągłe wizyty w toalecie, oraz uwagi innych osób na ten temat. Inne wymienione trudne wspomnienia to: utrata masy ciała, powrót choroby, brak odpowiedniej opieki medycznej po wyjściu ze szpitala pomimo złego stanu zdrowia, dyskomfort, złe samopoczucie, depresja, nieporadność, stres. Jeśli chodzi o obawy związane z chorobą, najczęściej dotyczą one nawrotu choroby, stomii oraz operacji. Respondenci boją się również bólu, niepełnosprawności, braku leków oraz perspektywy dalszego leczenia, nowotworu, usunięcia jelita, przeszczepu wątroby, trudności z zajściem w ciążę, śmierci oraz oddalenia się od toalety [39].

Pod względem ekonomicznym koszty terapii biologicznych nie są najniższe, jednak należy pamiętać, że koszty nieleczenia lub nieskutecznego leczenia są jeszcze wyższe. W sporządzonej przez Uczelnię Łazarskiego Białej Księżde „Gastroenterologia - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego” wykazano, że polski pacjent cierpiący na nieswoiste zapalenie jelit średnio około 30 dni przebywa na zwolnieniu. Należy przy tym zaznaczyć, że w tym szacunku nie bierze się pod uwagę dzieci i studentów, którzy opuszczają zajęcia szkolne lub muszą przedłużyć okres studiów. Opisana powyżej sytuacja generuje ogromny koszt społeczny zastosowania nieodpowiedniego bądź braku leczenia. Według danych z 2014 r. wydatki z ubezpieczeń społecznych ponoszone na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z powodu NChZJ wynosiły ponad 56 mln zł - z czego na grupę chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wydano 19,9 mln zł. Dane te pokazują jak dużym obciążeniem dla budżetu państwa jest ta grupa chorych. Efektywne leczenie, oparte na nowoczesnych terapiach, mogłoby obniżyć te koszty, a pacjentom przywrócić zdolność do pracy i znacząco poprawić jakość ich życia [37].

W oparciu o dane opublikowane przez NFZ z zakresu kwot refundacji i informacji o refundowanych preparatach leczniczych oszacowano, że w Polsce od stycznia do grudnia 2013 roku wartość refundacji



leków stosowanych w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wyniosła ponad 98 milionów złotych. Kwota ta stanowiła 4% całkowitej kwoty przeznaczonej na refundację. Natomiast w 2014 roku (okres od stycznia do października) kwota ta wzrosła do ponad 101 milionów złotych, a udział w całkowitej kwocie refundacji wyniósł około 5% [56].

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań przedstawiających wyniki dotyczące kosztów pośrednich związanych z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oszacowano, że w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna koszty pośrednie na jednego pacjenta na rok wynoszą od 1 159, 09 USD (utrata zarobków) do 14 135,64 USD (utrata wydajności i zwolnienia chorobowe) [54]. Z kolei wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały koszty pośrednie związane z nieswoistymi zapaleniami jelit w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok zawierały się w przedziale od 2425,01 do 9622,15 USD (w zależności od scenariusza i modelu użytego do analizy) [55].

W roku 2016 przeprowadzono ocenę utraty produktywności (czyli tzw. kosztów pośrednich) wynikającą z choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dorosłych chorych w polskiej populacji. Koszty pośrednie zostały określone z perspektywy społecznej, co oznacza że badano wpływ ww. chorób na zdolność do pracy chorych, uznając, że ich aktywność zawodowa bezpośrednio wpływa na rozwój gospodarczy kraju. Analizując odpowiedzi 225 dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w tym 48,4% z chorobą w remisji ustalono, że 59,6% chorych pracowało za wynagrodzeniem w okresie objętym badaniem. Wśród pracujących chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna średnia liczba opuszczonych rocznie godzin pracy wyniosła 261,87. Wykazano, że liczba opuszczonych godzin pracy istotnie zależała od nasilenia objawów choroby. Zaobserwowano również istotny wpływ choroby na wydajność w trakcie pracy - objawy choroby Leśniowskiego-Crohna obniżyły wydajność chorych w trakcie pracy średnio o 23,1%; redukcja ta również zależała od nasilenia objawów choroby. Całkowita utrata produktywności w pracy wśród badanych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wyniosła 31,3%. Ustalono, że choroba Leśniowskiego-Crohna generuje koszt utraty produktywności wynoszący 21 383 zł na pracującego chorego. Powyższe wyniki wskazują, że choroba ta stanowi znaczne obciążenie nie tylko dla chorego, ale również dla całego społeczeństwa. Skuteczna indukcja i utrzymanie remisji u wszystkich chorych mogłaby obniżyć koszty wynikające z utraty produktywności chorych co najmniej o 42% wśród pracujących pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Należy zdawać sobie sprawę iż dostęp do nowoczesnych metod leczenia oznacza większe wydatki po stronie płatnika publicznego, ale większe, koszty wiążą się z ograniczoną aktywnością społeczną i zawodową osób chorych. Brak możliwości podjęcia pracy przez młodych i potencjalnie aktywnych ludzi, częste zwolnienia z pracy (absenteizm) czy wreszcie tzw. prezenteizm (określający utratę produktywności chorych wynikającą ze zmniejszonej wydajności w pracy z powodu problemów zdrowotnych), to poważne wyzwanie zarówno dla chorych, pracodawców jak i systemu zabezpieczenia społecznego [39].

## 2.6. METODY LECZENIA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Ponieważ etiologia choroby Leśniowskiego-Crohna jest nieznaną, nie istnieje leczenie przyczynowe choroby [12]. Wybór sposobu leczenia zależy m.in. od umiejscowienia choroby, jej objawów i występowania powikłań. Z kolei optymalizacja terapii zależy od poziomu odpowiedzi i tolerancji leczenia [40]. Celem leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest uzyskanie remisji i jak najdłuższe jej utrzymanie. Postępowaniem z wyboru jest leczenie zachowawcze obejmujące farmakoterapię i uzupełnianie niedoborów pokarmowych. Natomiast leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku wystąpienia powikłań lub nieskuteczności leczenia farmakologicznego [12].

Ogólne zalecenia obejmują:

- zaprzestanie palenia tytoniu – ma duże znaczenie w zapobieganiu nawrotom u chorych palących;
- unikanie innych czynników powodujących zaostrzenia – profilaktyka zakażeń, unikanie przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, stresu;
- uzupełnianie niedoborów: leczenie odwodnienia, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, hipoalbuminemii i niedokrwistości, a w postaci z zajęciem jelita krętego lub po jego wycięciu – niedoboru witaminy B<sub>12</sub> [9].

### 2.6.1. OPCJE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Podstawowymi grupami leków stosowanymi w farmakoterapii choroby Leśniowskiego-Crohna są pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne [26].

#### Swoiste leczenie farmakologiczne choroby Leśniowskiego-Crohna

I. Leczenie przeciwzapalne:

- glikokortykosteroidy – hamują wczesną i późną fazę procesu zapalnego, są lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w celu indukcji remisji we wszystkich postaciach choroby Leśniowskiego-Crohna, niezależnie od lokalizacji zmian. Najczęściej stosowanymi preparatami z tej grupy są prednizon, hydrokortyzon i metyloprednizolon. W przypadku choroby o lokalizacji krętniczo-kątniczej – budezonid. Ich stosowanie jest wskazane w chorobie o przebiegu średnio ciężkim do ciężkiego. Leki te nie są skuteczne w podtrzymywaniu remisji ani zapobieganiu nawrotom, nie wpływają na naturalny przebieg choroby;
- pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna i mesalazyna) – działają przeciwzapalnie i immunosupresyjnie dzięki hamowaniu aktywacji lipooksygenazy, wpływowi na produkcję cytokin i wymiatanie wolnych rodników. Są często stosowane w praktyce klinicznej, jednak wyniki dużych randomizowanych badań klinicznych nie potwierdzają ich skuteczności w indukcji remisji, leczeniu podtrzymującym czy w gojeniu błony śluzowej jelita [9], [26].

## II. Leczenie immunosupresyjne (stosowane w razie nieskuteczności lub nietolerancji glikokortykosteroidów i w leczeniu podtrzymującym remisję):

- pochodne tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) – hamują biosyntezę nukleotydów purynowych i inicjują apoptozy komórek. Leki zwykle zaczynają działać po 2-3 miesiącach, mają niewielkie znaczenie w indukcji remisji, ale są skuteczne w terapii podtrzymującej. Powodują wygojenie błony śluzowej oraz korzystnie modyfikują naturalny przebieg choroby,
- metotreksat – jest analogiem kwasu foliowego. Wskazania podobnie jak przy pochodnych tiopuryny. Znajduje również zastosowanie w przypadku oporności na pochodne tiopuryny lub ich nietolerancji;
- inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus) – mają ograniczone zastosowanie w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna; wykazano skuteczność cyklosporyny w indukcji remisji aktywnej postaci choroby. Takrolimus znajduje zastosowanie w terapii postaci choroby przebiegającej z tworzeniem przetok [9], [26].

## III. Leczenie biologiczne:

- inflixymab – chimeryczne (ludzko-mysie) przeciwciało monoklonalne należące do klasy IgG<sub>1</sub>. Wskazania do zastosowania to: indukcja i podtrzymanie remisji choroby Leśniowskiego-Crohna w przebiegu średnio ciężkim do ciężkiego, jeśli glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne są nieskuteczne, niewskazane lub nietolerowane; leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami (w celu zamknięcia przetok) w przypadku nieskuteczności terapii konwencjonalnej (antybiotyki, leki immunosupresyjne, drenaż chirurgiczny). W wyniku leczenia zwykle następuje szybkie ustąpienie objawów klinicznych i wygojenie błony śluzowej;
- adalimumab – jest pierwszym całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF- $\alpha$ . Dodatkowym działaniem jest indukcja apoptozy monocytów i hamowanie aktywacji czynników adhezyjnych. Wskazania obejmują: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna o średniej i dużej aktywności u pacjentów, u których glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne są nieskuteczne lub niewskazane oraz u chorych, u których źle tolerowany lub nieskuteczny okazał się inflixymab; leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami w przypadku nieskuteczności terapii konwencjonalnej [9], [26].
- wedolizumab - jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG<sub>1</sub>. Wedolizumab, wiążąc się z integryny  $\alpha 4\beta 7$  na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*) przez co zmniejsza stan zapalny przewodu pokarmowego i zapobiega przenikaniu pomocniczych limfocytów T pamięci do tkanki mięsistej. Wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF $\alpha$ ) [9], [41].

#### IV. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe:

Metronidazol i cyprofloksacyna – leczenie septycznych powikłań choroby, takich jak ropień, toksyczne rozdzięcie okrężnicy czy sepsa, natomiast ich wpływ na podstawowy proces zapalny nie został udowodniony. Wskazane w leczeniu niepowikłanych przetok okołodobytowych [9], [26].

#### V. Leczenie objawowe

- leczenie przeciwbólowe – w zwalczaniu ciągłego bólu stosuje się metamizol lub opioidy o niewielkim wpływie na motorykę. W zwalczaniu bólu typowo kolkowego stosowane są leki przeciwcholinergiczne.
- Leczenie przeciwbiegunkowe – zmniejszenie nasilenia lub zahamowanie biegunki można uzyskać za pomocą leków przeciwcholinergicznych (difenoksylation lub loperamidu). U chorych z biegunką po resekcji jelita krętego, spowodowaną upośledzeniem wchłaniania kwasów żółciowych, poprawę przynosi zastosowanie cholestyraminy w czasie posiłku [9], [26].

#### Leczenie żywieniowe choroby Leśniowskiego-Crohna

Stosuje się jako leczenie wspomagające w aktywnej fazie choroby. U dorosłych leczenie dietetyczne (diety elementarna i polimerowa) jest mniej skuteczne od kortykoterapii w indukcji remisji i w tym celu może być stosowane jedynie przy braku zgody chorego na farmakoterapię. Uzupełniające lub całkowite żywienie pozajelitowe ma znaczenie w chorobie Leśniowskiego-Crohna z przetokami, w zespole krótkiego jelita i leczeniu niedożywienia [9].

#### Leczenie w zależności od lokalizacji i aktywności choroby

##### I. Choroba ograniczona do okolicy krętniczno-kątniczej:

- w przypadku choroby o małej aktywności zaleca się budezonid, a jeśli objawy są łagodne można nie stosować leczenia farmakologicznego,
- w przypadku choroby o umiarkowanej aktywności zaleca się budezonid lub prednizon/prednizolon (>90% remisji po 7-tygodniowym leczeniu, ale wykazuje więcej skutków niepożądanych w porównaniu z budezonidem). U chorych steroidoopornych, steroidozależnych lub nietolerujących glikokortykosteroidów można rozważyć wdrożenie leku biologicznego,
- w przypadku choroby o dużej aktywności zaleca się glikokortykosteroidy (początkowo dożylnie metyloprednizolon), w razie nawrotu lek biologiczny w formie monoterapii lub w połączeniu z azatiopryną lub merkaptopuryną. W razie nieskuteczności powyższych terapii należy rozważyć leczenie operacyjne [9].

##### II. Choroba zlokalizowana w okrężnicy

Początkowo zaleca się zastosowanie glikokortykosteroidów ogólnoustrojowo (nie zaleca się stosowania sulfasalazyny). W przypadku wystąpienia nawrotu o umiarkowanej lub dużej aktywności należy

wprowadzić lek biologiczny. Jednak przed wdrożeniem leczenia biologicznego lub immunosupresyjnego powinna zostać rozważona możliwość leczenia operacyjnego [9].

### III. Rozległa choroba jelita cienkiego (>100 cm)

Jeśli aktywność choroby jest umiarkowana lub duża należy zastosować prednizon/prednizolon razem z azatiopryną lub merkaptopuryną, a w razie ich nietolerancji lub steroidooporności – z metotreksatem. Pacjenci powinni stosować leczenie żywieniowe. Leki biologiczne lub leczenie operacyjne należy rozważyć w razie nieskuteczności powyższych opcji terapeutycznych [9].

### IV. Choroba przełyku, żołądka i dwunastnicy

Należy zastosować inhibitor pompy protonowej, w razie potrzeby w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem, a w razie nieskuteczności tej terapii rozważyć wdrożenie leku biologicznego.

### V. Choroba z przetokami:

- przetoki okołodbytowe proste: jeśli przebiegają bezobjawowo nie jest konieczne wdrożenie leczenia, jeśli jednak powodują dolegliwości należy zastosować setonowanie bez rozcięcia lub rozcięcie przetoki (fistulotomia), a dodatkowo podać metronidazol lub cyprofloksacynę;
- przetoki okołodbytowe złożone: leczeniem pierwszego wyboru są antybiotyki lub azatiopryną albo merkaptopuryna łącznie z leczeniem operacyjnym; w przypadku wystąpienia ropnia około odbytowego należy wykonać drenaż. Leczenie drugiego wyboru stanowią leki biologiczne,
- przetoki jelitowo-pochwowe: gdy przetoka jest nisko położona i bezobjawowa może nie wymagać leczenia operacyjnego; jeśli objawowa, zwykle konieczna jest operacja. W przypadku objawowych przetok odbytniczo-pochwowych opornych na leczenie zachowawcze konieczne jest leczenie operacyjne. Z kolei w przypadku przetok wychodzących z jelita cienkiego lub esicy zaleca się wycięcie zmienionego chorobowo odcinka jelita,
- przetoki jelitowo-pęcherzowe: konieczne jest leczenie operacyjne. U chorych obciążonych dużym ryzykiem (po licznych operacjach lub ze znacznie skróconym jelitem) najpierw należy zastosować leczenie zachowawcze - antybiotyki, leki immunosupresyjne i biologiczne,
- przetoki jelitowo-skinne: w przypadku przetok powstałych po zabiegach operacyjnych początkowo stosuje się leczenie zachowawcze (m.in. leczenie żywieniowe), a operacja wykonywana jest po przywróceniu prawidłowego stanu odżywienia. W przypadku przetok pierwotnych stosuje się leczenie operacyjne (wycięcie fragmentu jelita) lub zachowawcze [9].

### VI. Leczenie podtrzymujące remisję:

- nie zaleca się stosowania pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego ani glikokortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym, a u niektórych chorych można całkowicie zrezygnować z leczenia podtrzymującego.

- jeśli remisję uzyskano dzięki zastosowaniu glikokortykosteroidów, należy zastosować leczenie podtrzymujące azatiopryną, merkaptopuryną lub metotreksatem,
- w przypadku rozległej postaci choroby należy podać azatioprynę,
- u chorych steroidozależnych należy zastosować azatioprynę, merkaptopurynę lub metotreksat w monoterapii albo w połączeniu z infliksymabem lub adalimumabem,
- w razie wystąpienia nawrotu podczas leczenia podtrzymującego azatiopryną lub merkaptopuryną należy najpierw upewnić się, czy chory sumiennie przyjmuje lek, a dopiero następnie rozważyć jego zamianę na metotreksat lub lek biologiczny,
- jeśli remisję uzyskano za pomocą infliksymabu lub adalimumabu, należy rozważyć stosowanie tych leków w leczeniu podtrzymującym; można też rozważyć stosowanie azatiopryny w monoterapii, jeśli chory wcześniej jej nie przyjmował;
- odstawienie azatiopryny można rozważyć po 4 latach pełnej remisji. Leczenie analogami puryn może zwiększyć ryzyko rozwoju chłoniaka, raka skóry i dysplazji szyjki macicy. Nie ma wystarczających danych do określenia czasu trwania leczenia podtrzymującego metotreksatem lub lekiem biologicznym;
- w zależności od częstości, rozległości i ciężkości nawrotów oraz skutków ubocznych i intensywności leczenia podtrzymującego należy rozważyć leczenie operacyjne;
- po resekcji jelita cienkiego należy stosować leczenie zapobiegające nawrotom – najskuteczniejsze są azatiopryna, merkaptopuryna i leki anty-TNF;
- w leczeniu podtrzymującym przetok okołoodbytowych należy stosować przez  $\geq 1$  rok azatioprynę lub merkaptopurynę albo lek biologiczny [9].

#### VII. Leczenie operacyjne:

- wskazania:
  - nagłe (natychmiastowa operacja) w przypadku całkowitej niedrożności wskutek zwężenia jelita cienkiego, masywnego krwotoku lub perforacji z rozlanym zapaleniem otrzewnej;
  - pilne – w przypadku niewystąpienia wyraźnej poprawy w ciągu 7–10 dni intensywnego leczenia zachowawczego ciężkiego rzutu rozległej choroby okrężnicy;
  - wybiórcze (najczęstsze) – w przypadku występowania przetok zewnętrznych i wewnętrznych, infekcyjnych powikłań wewnątrzbrzusznych, rozległych zmian okołoodbytowych, stwierdzenia lub podejrzenia raka, przewlekłego inwalidztwa zależne od stałego utrzymywania się przykrych objawów mimo prawidłowego leczenia zachowawczego, opóźnienia rozwoju fizycznego z zahamowaniem wzrastania u dzieci;
- typy operacji:
  - w choroba jelita cienkiego zalecana jest oszczędna resekcja lub śródoperacyjne rozszerzanie zwężeń jelita cienkiego (strikturoplastyka),
  - w chorobie prawej lub lewej połowy okrężnicy zalecana jest hemikolektomia,

- o w przypadku rozleglejszych zmian w okrężnicy zalecana jest kolektomia z zespoleniem krętniczo odbytniczym lub proktokolektomia z wytworzeniem stałej ileostomii [9].

### **2.6.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA**

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna finansowane są:

- leki biologiczne: infliksymab (produkty lecznicze: Inflectra®, Remsima®, Remicade®) oraz adalimumab (produkt leczniczy Humira®) dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50),
- pochodne tiopuryny: merkaptopuryna (produkt leczniczy Mercaptopurinum VIS®) oraz azatiopryna (produkt leczniczy Azathioprine VIS®; refundowana poza zarejestrowanymi wskazaniami między innymi również w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL, a więc także w chorobie Leśniowskiego-Crohna) dostępne w ramach refundacji aptecznej,
- metotreksat (produkty lecznicze Metex®, Methofill®, Namaxir®) dostępny w ramach refundacji aptecznej,
- budezonid (produkty lecznicze CortimentMMX®, Entocort®) dostępny w ramach refundacji aptecznej,
- pochodne kwasu 5-aminosalicylowego: mesalazyna (produkty lecznicze Asamax®; Pentasa®, Salofalk®) oraz sulfasalazyna (produkty lecznicze Salazopyrin EN®, Sulfasalazin EN Krka®, Sulfasalazin Krka®, dostępne w ramach refundacji aptecznej [42].

Dodatkowo jako środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępny w aptece na receptę finansowana jest dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (produkt leczniczy Modulen IBD®) [42].

### **2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące postępowania terapeutycznego w przypadku leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

**Tabela 7. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące metod farmakologicznego leczenia u pacjentów z chorobą Crohna (wrzesień 2018 rok).**

Kraj	Organizacja	Zalecenia
Polska	<p><i>Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (PTG) [20]</i></p>	<p>W niniejszych wytycznych opublikowanych w 2007 roku opisano ogólnie grupy leków stosowane w leczeniu choroby Crohna.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Najważniejszą grupę leków o działaniu przeciwzapalnym stanowią glikokortykosteroidy (prednizon w średnio ciężkim przebiegu, hydrokortyzon w ciężkim przebiegu choroby lub budezonid w przypadku choroby o małej i umiarkowanej aktywności ze zmianami ograniczonymi do okolicy krętniczko-kątniczej.</li> <li>W łżejszych rzutach choroby ze zmianami w jelicie grubym można stosować sulfasalazynę.</li> <li>Kwas 5-acetylosalicylowy stosowany jest w aktywnych zapaleniach jelita czczego i krętego.</li> <li>Leki immunosupresyjne (analogi puryny, takie jak: azatiopryna i 6-merkaptopuryna oraz metotreksat) stosowane są w przypadkach występowania przetok, ciężkich zmian okołoodbytowych oraz w postaciach choroby z rozległym zajęciem jelita cienkiego lub grubego, w których leczenie innymi metodami jest nieskuteczne lub obciążone powikłaniami.</li> </ol> <p><b>5. Z leków biologicznych praktyczne zastosowanie mają monoklonalne przeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF <math>\alpha</math>), takie jak infliksymab lub adalimumab.</b></p> <p><b>Obecne wskazania i sposoby leczenia infliksymabem są następujące:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>leczenie indukcyjne (3-krotnie 5 mg/kg masy ciała według schematu 0–2–6 tygodnie) choroby o średniej i dużej aktywności, nieodpowiadającej na konwencjonalne leczenie glikokortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi,</li> <li>leczenie podtrzymujące (5 mg/kg masy ciała co 8 tygodni) u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne,</li> <li>leczenie indukcyjne i podtrzymujące u chorych z przetokami, utrzymującymi się mimo pełnego leczenia konwencjonalnego, obejmującego antybiotykoterapię, leki immunosupresyjne i drenaż chirurgiczny.</li> </ol>
	<p><i>Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskie Towarzystwo Gastroenterologii [15]</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Lekami pierwszego wyboru w osiągnięciu remisji w chwili rozpoznania choroby są steroidy. W postaci łagodnej lub umiarkowanej o lokalizacji krętniczko-kątniczej leczenie można rozpocząć od budezonidu. W postaci umiarkowanej do ciężkiej należy rozważyć włączenie steroidów doustnych o działaniu układowym (w dawce odpowiadającej 0,75–1 mg/kg m.c. prednizonu).</li> <li>W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne lub <b>anty-TNF</b> w monoterapii lub w skojarzeniu. Przedłużone leczenie steroidami oraz stosowanie dawek suboptymalnych nie jest zalecane. Na każdym etapie terapii należy rozważyć także leczenie operacyjne. <b>Wcześniejsze włączenie leku anty-TNF powinno być rozważone u pacjentów z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu.</b></li> <li>Leczenie immunosupresyjne tiopurynami (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.) jest zalecane jako podstawowe w terapii podtrzymującej.</li> <li>W razie braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazana jest weryfikacja dawkowania oraz rozważenie innych niż zaostrzenie choroby przyczyn objawów. Leczeniem alternatywnym jest metotreksat lub leki anty-TNF.</li> </ol> <p><b>5. Nieskuteczność lub nietolerancja leków immunosupresyjnych są wskazaniem do zastosowania</b></p>



Kraj	Organizacja	Zalecenia
		<p><b>preparatów anti-TNF (zarówno infliksymab, jak i adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji w ChLC).</b></p> <p>6. Leczenie anti-TNF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi daje większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia. W świetle dotychczasowych badań leczenie skojarzone do 1 roku jest uznawane za bezpieczne.</p> <p>7. Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami anti-TNF. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane.</p> <p>8. W przypadku pierwotnej nieskuteczności jednego z preparatów anti-TNF należy rozważyć leczenie innym preparatem. W przypadku wtórnej utraty skuteczności leku anti-TNF należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację terapii dotychczasowym preparatem albo włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego.</p> <p>9. <b>W postaci umiarkowanej ChLC o typowej lokalizacji należy rozważyć indukcję remisji steroidami o działaniu układowym. W przypadku steroidozależności, steroidooporności lub nietolerancji steroidów należy włączyć leczenie tiopurynami lub lekami anti-TNF.</b></p> <p>10. W postaci o ciężkim przebiegu ChLC o typowej lokalizacji leczeniem pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym. W przypadku nieskuteczności lub wczesnego nawrotu po odstawieniu steroidów zalecane jest leczenie anti-TNF w połączeniu z tiopurynami. Należy rozważyć także leczenie operacyjne.</p> <p>11. W przypadku gdy zmiany zlokalizowane są w jelicie grubym, postać łagodna może być leczona za pomocą preparatów 5-ASA. W postaci umiarkowanej do ciężkiej zalecana jest indukcja remisji steroidami o działaniu układowym. W razie zaostrzenia stosuje się leczenie immunosupresyjne lub anti-TNF. W zmianach dystalnych korzystna jest miejscowa terapia uzupełniająca (5-ASA, steroidy).</p> <p>12. W przypadku występowania rozległych zmian w jelicie cienkim leczeniem pierwszego wyboru w indukcji remisji są steroidy o działaniu układowym. W razie nawrotu wskazane jest leczenie immunosupresyjne, a w postaci o ciężkim przebiegu – preparatem anti-TNF w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. W przypadkach o przewidywanym niekorzystnym przebiegu należy rozważyć wczesne włączenie leczenia immunosupresyjnego i/lub preparatem anti-TNF. W postaci o ciężkim przebiegu oraz w razie powikłań należy rozważyć leczenie chirurgiczne.</p> <p>13. W przypadku zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego inhibitory pompy protonowej są lekami pierwszego wyboru. W razie ich nieskuteczności zaleca się dołączenie steroidów, leczenia immunosupresyjnego lub anti-TNF.</p> <p>14. W przypadku postaci okołodobytovej farmakoterapia powinna być poprzedzona chirurgicznym drenażem ropni, wycięciem lub drenażem przetok. Antybiotykoterapia zwiększa skuteczność leczenia. W przypadkach opornych, mimo optymalnego leczenia farmakologicznego, należy rozważyć czasową stomię odbarczającą.</p>
	<p>Polskie tłumaczenie wytycznych ECCO-EFCCA (<i>European Crohn's and Colitis Organisation - The European Federation of Crohn's &amp; Ulcerative Colitis Associations</i>) [43]</p>	<p>1. <b>W przypadku Choroby Leśniowskiego-Crohna o średniej aktywności odpowiednimi terapiami początkowymi są budezonid i prednizolon.</b> Prednizolon jest bardzo skutecznym i tańszym lekiem, lecz zazwyczaj powoduje więcej efektów ubocznych niż budezonid. Czas stosowania kortykosteroidów w leczeniu choroby Crohna powinien być jednak ograniczony, ponieważ nie są one skuteczne w podtrzymywaniu remisji.</p> <p>2. <b>Terapia sterydami może być skutecznie ograniczona poprzez wczesne wprowadzenie terapii lekami anti-TNF. Niektóre grupy pacjentów, np. wymagający podawania steroidów lub nie wykazujący na nie odpowiedzi, mogą więcej skorzystać na podawaniu leków anti-TNF.</b></p> <p>3. U pacjentów we wczesnych stadiach choroby skojarzone leczenie infliksymabem i azatiopryną jest skuteczniejsze w osiąganiu i podtrzymywaniu remisji niż stosowanie samego infliksymabu.</p> <p>4. Choroba Crohna o dużej aktywności zlokalizowana na końcu jelita</p>

Kraj	Organizacja	Zalecenia
		<p>cienkiego i na początku jelita grubego, powinna być na początku leczona kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Leki anti-TNF są odpowiednią terapią w przypadku osób, u których nastąpił nawrót. Jeśli pacjenci nie wykazują odpowiedzi na steroidy i/lub leki anti-TNF, odpowiednim wyborem jest wedolizumab. W przypadku niektórych pacjentów z rzadkimi nawrotami choroby odpowiednią opcją leczenia może być wznowienie podawania steroidów z lekiem immunosupresyjnym. Z pacjentami, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, należy omówić metody leczenia chirurgicznego.</p> <p>5. Aktywna choroba Crohna w jelicie grubym powinna być leczona kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. W przypadku pacjentów z nawrotami odpowiednimi lekami są tiopuryny, leki anti-TNF lub wedolizumab. Jeśli pacjenci nie wykazują odpowiedzi na pierwszą terapię lekami anti-TNF, odpowiednią opcją leczenia może być wedolizumab.</p> <p>6. Rozległa choroba Crohna w jelicie cienkim powinna być najpierw leczona kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Należy również rozważyć wczesne stosowanie leków anti-TNF. W przypadku pacjentów z nawrotem choroby w ciężkiej postaci odpowiednim rozwiązaniem jest leczenie oparte na lekach anti-TNF.</p> <p>7. Wczesne rozpoczęcie immunosupresji wydaje się być najlepszym rozwiązaniem dla pacjentów wykazujących oznaki i objawy sugerujące niepomyślny przebieg choroby. Wczesne wprowadzenie leków anti-TNF powinno mieć miejsce w przypadku pacjentów o bardzo aktywnej chorobie oraz objawach sugerujących niepomyślny przebieg choroby.</p> <p>8. Jeśli objawy ustąpią (dojdzie do remisji) dzięki kortykosteroidom ogólnoustrojowym, należy rozważyć leczenie tiopurynami lub metotreksatem. Niektórzy pacjenci mogą pozostać w remisji bez żadnego leczenia.</p> <p>9. Jeśli dojdzie do nawrotu, należy rozważyć wzmocnienie leczenia podtrzymującego w celu zapobieżenia postępowi choroby. W przypadku pacjentów z chorobą o ograniczonym zasięgu zawsze należy rozważyć leczenie chirurgiczne.</p> <p>10. W przypadku rozległej postaci choroby zaleca się podawanie tiopuryn w celu zapobieżenia postępowi choroby. Jeśli choroba ma agresywną lub ciężką postać lub jeśli istnieje wysokie prawdopodobieństwo jej niepomyślnego przebiegu, należy rozważyć terapię lekami anti-TNF.</p> <p>11. Pacjenci, którzy nie przyjmowali jeszcze leków immunosupresyjnych i którzy potrzebują kortykosteroidów do podtrzymania remisji, powinni przyjmować tiopuryny, metotreksat lub lek anti-TNF. Należy również omówić ewentualność zabiegu chirurgicznego.</p> <p>12. W przypadku leczenia tiopurynami i nawrotu lekarz powinien ocenić, czy pacjent stosuje się do uzgodnionych zaleceń terapeutycznych. Należy również poszukać oznak zapalenia. Reakcję na lek można polepszyć poprzez optymalizację dawki. Jeśli jest to możliwe, należy zmienić terapię na metotreksat lub leki anti-TNF. W przypadku choroby o ograniczonym zasięgu zawsze należy rozważyć zabieg chirurgiczny.</p> <p>13. Jeśli u pacjenta, który wcześniej nie był w żaden sposób leczony, osiągnięto remisję przy połączeniu leków anti-TNF i tiopuryny, ten sam schemat leczenia jest zalecany w ramach leczenia podtrzymującego. W przypadku niektórych pacjentów można rozważyć stosowanie tylko tiopuryn. Jeśli osiągnięto remisję dzięki samym lekom anti-TNF, można kontynuować ich podawanie w ramach leczenia podtrzymującego. Jeśli osiągnięto remisję dzięki wedolizumabowi, można kontynuować jego podawanie w ramach leczenia podtrzymującego.</p> <p>14. W przypadku pacjentów w długotrwałej remisji oraz pacjentów przyjmujących tiopuryny w ramach leczenia podtrzymującego można rozważyć odstawienie leczenia, jeśli nie ma oznak zapalenia. Nie można wydać zaleceń w zakresie czasu trwania leczenia metotreksatem. Jeśli jest to wymagane, można rozważyć przedłużone stosowanie leków anti-TNF.</p> <p>15. Jeśli doszło do zaniku odpowiedzi na leki anti-TNF, lekarz prowadzący powinien najpierw spróbować zoptymalizować dawkę.</p>

Kraj	Organizacja	Zalecenia
Międzynarodowe	World Health Organization (WHO) [52]	<p>Zwiększenie dawki lub skrócenie odstępu między nimi są równie dobrymi strategiami. Jeśli optymalizacja dawki nie pomaga, zaleca się zmianę leku anty-TNF na inny. Pomiar poziomu anty-TNF we krwi przed podaniem kolejnej dawki oraz poziomu przeciwciał przeciwko lekowi, jeśli to możliwe, może pomóc w podjęciu decyzji o sposobie optymalizacji leczenia.</p>
Europejskie	European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2010 [44]	<ol style="list-style-type: none"> <li>Po uzyskaniu remisji indukowanej glikokortykosteroidami, w leczeniu podtrzymującym rekomendowane jest stosowanie tiopuryn lub metotreksatu.</li> <li>U pacjentów z rozległymi zmianami chorobowymi, w leczeniu podtrzymującym rekomendowana jest azatiopryna.</li> <li>Brak jest spójnych dowodów naukowych na skuteczność kliniczną kwasu 5-aminosalicylowego w leczeniu podtrzymującym. Lek ten nie jest rekomendowany w terapii podtrzymującej.</li> <li>W przypadku niektórych pacjentów brak leczenia podtrzymującego będzie jedną z opcji postępowania.</li> <li>Pacjenci zależni od glikokortykosteroidów powinni być leczeni za pomocą tiopuryn lub metotreksatu z lub bez jednoczesnego stosowania przeciwciał anty-TNF <math>\alpha</math>.</li> <li>W przypadku remisji indukowanej za pomocą anty-TNF <math>\alpha</math> należy rozważyć regularne leczenie podtrzymujące za pomocą takich samych preparatów. Azatiopryna może być stosowana w skojarzeniu z anty-TNF <math>\alpha</math>.</li> <li>W przypadku remisji i leczenia podtrzymującego za pomocą azatiopryny, zaprzestanie leczenia może być rozważane po upływie 4 lat od uzyskania remisji.</li> <li>Brak jest rekomendacji z zakresu czasu trwania leczenia podtrzymującego za pomocą metotreksatu lub anty-TNF <math>\alpha</math>, jakkolwiek dłuższe ich stosowanie może być rozważane w razie potrzeby.</li> </ol>
	European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2016 [91]–[92]	<ol style="list-style-type: none"> <li>W łagodnej postaci krętniczo-kątnicznej ChLC zalecane jest stosowanie doustnie budezonidu.</li> <li><b>W umiarkowanej postaci krętniczo-kątnicznej ChLC zalecane jest stosowanie budezonidu lub kortykosteroidów. Alternatywę stanowi terapia anty-TNF w przypadku pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję na steroidoterapię.</b> W przypadku niektórych pacjentów z rzadko nawracającą chorobą może być właściwe stosowanie sterydów z lekiem immunomodulującym. U pacjentów opornych na steroidy i (lub) anty-TNF odpowiedni jest wedolizumab.</li> <li>W ciężkiej postaci krętniczo-kątnicznej ChLC w terapii indukcyjnej zalecane są kortykosteroidy. W przypadku pacjentów z nawrotem odpowiednie jest wdrożenie anty-TNF. Należy również przedyskutować możliwość przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego u pacjentów z chorobą oporną na konwencjonalne leczenie. W przypadku niektórych pacjentów z rzadko nawracającą chorobą może być właściwe stosowanie sterydów z lekiem immunomodulującym. U pacjentów opornych na steroidy i (lub) anty-TNF odpowiedni jest wedolizumab.</li> <li>W przypadku zmian chorobowych zlokalizowanych w okrężnicy zalecane są kortykosteroidy. W przypadku pacjentów z nawrotem właściwa jest terapia anty-TNF. U pacjentów opornych na steroidy i (lub) anty-TNF odpowiedni może być wedolizumab.</li> <li>Rozległa choroba Crohna w jelicie cienkim powinna być początkowo leczona z wykorzystaniem kortykosteroidów, ale wczesne wdrożenie terapii anty-TNF również powinno zostać rozważone. W przypadku pacjentów z ciężką postacią choroby u których wystąpił nawrót odpowiednie jest zastosowanie anty-TNF. W przypadku pacjentów z objawami sugerującymi niekorzystne rokowanie najodpowiedniejsze będzie wczesne wdrożenie terapii immunosupresyjnej. Wczesne wdrożenie anty-TNF powinno być rozpoczęte u pacjentów z wysoce aktywną chorobą i objawami wskazującymi na niekorzystne rokowanie.</li> <li>W przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie przełyku, żołądka i dwunastnicy należy zastosować inhibitor pompy protonowej. Bardziej</li> </ol>

Kraj	Organizacja	Zalecenia
		<p>nasiloną lub oporna choroba wymaga dodatkowo podania kortykosteroidów lub leczenia anti-TNF. Dylatacja lub zabieg chirurgiczny są odpowiednie do leczenia objawowych zmian.</p> <p>7. W przypadku pacjentów z nawrotem o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności należy rozważyć terapię anti-TNF.</p> <p>8. W przypadku pacjentów z ChLC oporną na steroidy należy zastosować terapię anti-TNF, należy również rozważyć zabieg chirurgiczny w przypadku wczesnego stadium.</p> <p>9. Po uzyskaniu remisji pierwszej manifestacji choroby przy użyciu steroidów w leczeniu podtrzymującym należy rozważyć metotreksat lub tiopurynę. U niektórych pacjentów można nie stosować leczenia podtrzymującego.</p> <p>10. W przypadku wystąpienia miejscowego nawrotu należy wzocnić leczenie podtrzymujące aby zapobiec progresji. Nie zaleca się w tym celu stosowania steroidów.</p> <p>11. W przypadku pacjentów z rozległą chorobą w leczeniu podtrzymującym zalecane jest stosowanie tiopuryny, jeśli choroba ma agresywny/ciężki przebieg lub przy niekorzystnym rokowaniu należy rozważyć terapię anti-TNF.</p> <p>12. W przypadku pacjentów nie stosujących wcześniej immunosupresantów, którzy aby utrzymać remisję muszą stosować kortykosteroidy, w leczeniu podtrzymującym należy stosować tiopurynę lub metotreksat lub terapię anti-TNF. Należy również rozważyć leczenie chirurgiczne.</p> <p>13. Pacjenci otrzymujący tiopurynę, u których wystąpił nawrót choroby, powinni być oceniani pod kątem przestrzegania zaleceń terapii i obiektywnych oznak stanu zapalnego. Optymalizacja dawki może poprawić wskaźniki odpowiedzi. W razie potrzeby należy zmienić terapię na terapię metotreksatem lub anti-TNF.</p> <p>14. Jeśli uzyskano remisję stosując kombinację terapii anti-TNF i tiopuryn u pacjentów wcześniej nie leczonych zalecane jest utrzymanie tego samego schematu w leczeniu podtrzymującym. Tiopuryny mogą stanowić opcję monoterapii u wybranych pacjentów, którzy osiągnęli trwałą remisję w leczeniu skojarzonym. Jeśli uzyskano remisję stosując monoterapię anti-TNF, wskazane jest utrzymanie monoterapii anti-TNF w leczeniu podtrzymującym. Leczenie podtrzymujące wedolizumabem jest odpowiednie u pacjentów uzyskujących remisję w trakcie terapii wedolizumabem</p>
	<p><i>European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) [45]</i></p>	<p>1. Tiopuryny (azatiopryna lub 6-merkaptopurna) rekomendowane są w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji wolnej od steroidów u dzieci z ryzykiem słabej kontroli choroby. Tiopuryny w monoterapii nie są rekomendowane w leczeniu indukcyjnym.</p> <p>2. Metotreksat jest rekomendowany w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji wolnej od steroidów u dzieci z ryzykiem słabej kontroli choroby. Metotreksat może być stosowany jako pierwszy lek w leczeniu podtrzymującym lub po niepowodzeniu leczenia tiopurynami.</p> <p>3. Przeciwciała anti-TNF <math>\alpha</math> rekomendowane są w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym u dzieci z przewlekłą i aktywną postacią choroby utrzymującą się pomimo wcześniejszej optymalnej terapii lekami immunomodulującymi.</p> <p>4. Przeciwciała anti-TNF <math>\alpha</math> są rekomendowane w leczeniu indukcyjnym u dzieci z aktywną, steroidooporną postacią choroby.</p> <p>5. Przeciwciała anti-TNF <math>\alpha</math> są rekomendowane w pierwszym rzucie leczenia indukcyjnego oraz w leczeniu podtrzymującym u dzieci z aktywną chorobą z przetokami okołoodbytowymi w skojarzeniu z odpowiednim postępowaniem chirurgicznym.</p> <p>6. Kwas 5-aminosalicylowy rekomendowany jest do stosowania tylko u wybranych pacjentów z bardzo łagodną postacią choroby.</p> <p>7. Probiotyki nie są rekomendowane w leczeniu podtrzymującym.</p>
<p><b>Wielka Brytania</b></p>	<p><i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [46] (aktualizacja 2016 [47])</i></p>	<p>1. W celu utrzymania remisji choroby zalecane jest stosowanie azatiopryny lub merkaptopuryny w monoterapii, w przypadku gdy wcześniejsze leczenie indukcyjne obejmowało standardowe glikokortykosteroidy lub budezonid.</p> <p>2. Stosowanie azatiopryny lub merkaptopuryny w leczeniu podtrzymującym można rozważyć u pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali tych leków i wykazują niesprzyjające czynniki</p>

Kraj	Organizacja	Zalecenia
		<p>prognostyczne, takie jak: zmiany w okolicy okołodobytowej lub młody wiek rozpoznania choroby lub ciężkie nasilenie objawów.</p> <p>3. Stosowanie metotreksatu w celu utrzymania remisji można rozważyć tylko u pacjentów, którzy: wymagali podawania metotreksatu w celu indukcji remisji, źle tolerowali azatioprynę lub merkaptopurynę w leczeniu podtrzymującym lub istniały przeciwwskazania do stosowania ww. leków.</p> <p>4. Stosowanie standardowych glikokortykosteroidów lub budezonidu nie jest zalecane w leczeniu podtrzymującym.</p> <p>5. Stosowanie przeciwciał monoklonalnych, infliksymabu lub adalimumabu jest wskazane w leczeniu dorosłych z ciężką aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna nieodpowiadających na konwencjonalne leczenie lub nietolerujący lub mający przeciwwskazania do zastosowania konwencjonalnej terapii. Infliksymab lub adalimumab powinien być podawany zgodnie z planem leczenia do momentu utraty odpowiedzi na leczenie lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Jeśli pacjenci rozpoczną terapię infliksymabem lub adalimumabem należy rozważyć opcję: monoterapii jednym z tych leków lub terapii skojarzonej infliksymabem lub adalimumabem w skojarzeniu z immunosupresantem. . Stosowanie przeciwciał monoklonalnych, infliksymabu lub adalimumabu jest wskazane w leczeniu pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami, nieodpowiadających na konwencjonalne leczenie lub nietolerujący lub mający przeciwwskazania do zastosowania konwencjonalnej terapii.</p> <p>Infliksymab jest również rekomendowany w leczeniu pacjentów w wieku 6-17 lat z aktywną ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna nieodpowiadających na konwencjonalne leczenie lub nietolerujących lub mający przeciwwskazania do zastosowania konwencjonalnej terapii.</p>
USA	American Gastroenterological Association (AGA)	<p>[49]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stosowanie tiopuryn (ponad lekami immunomodulującymi) jest rekomendowane w leczeniu podtrzymującym po remisji indukowanej glikokortykosteroidami (silna rekomendacja).</li> <li>2. Sugeruje się stosowanie metotreksatu (ponad inne leki immunomodulujące) w leczeniu podtrzymującym po remisji indukowanej glikokortykosteroidami (słaba rekomendacja).</li> <li>3. Stosowanie przeciwciał przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (anty-TNF <math>\alpha</math>) jest rekomendowane w leczeniu podtrzymującym po remisji indukowanej glikokortykosteroidami lub stosowaniem anty-TNF <math>\alpha</math> (silna rekomendacja).</li> </ol>
		<p>Wytyczne przedstawiają zalecenia w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna po zabiegu chirurgicznej resekcji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. U pacjentów z remisją po zabiegu chirurgicznym zaleca się wczesną profilaktykę farmakologiczną - rekomendacja warunkowa (bardzo niska jakość dowodów).</li> <li>2. U pacjentów z remisją po zabiegu chirurgicznym zaleca się stosowanie terapii czynnikami anty-TNF i/lub tiopuryny – rekomendacja warunkowa (umiarkowana jakość dowodów).</li> <li>3. U pacjentów z remisją po zabiegu chirurgicznym nie zaleca się stosowania mesalazyny (lub innych 5-aminosalicylanów), budezonidu lub probiotyków - rekomendacja warunkowa (niska/bardzo niska jakość dowodów).</li> <li>4. U pacjentów z remisją po zabiegu chirurgicznym z bezobjawowym nawrotem wykazany w badaniu endoskopowym zaleca się rozpoczęcie lub optymalizację terapii czynnikami anty-TNF i/lub tiopuryną - rekomendacja warunkowa (umiarkowana jakość dowodów).</li> </ol>
	<p>American College of Gastroenterology [48]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sulfasalazyna oraz mesalazyna nie wykazują stałych korzyści w leczeniu podtrzymującym (stopień rekomendacji A).</li> <li>2. Standardowe glikokortykosteroidy nie powinny być stosowane długotrwale w celu zapobieżenia nawrotom choroby (stopień</li> </ol>	

Kraj	Organizacja	Zalecenia
		<p>rekomendacji A).</p> <p>3. Budezonid wydłuża czas do wystąpienia nawrotu zmian w obrębie jelita krętego ale nie wykazuje istotnych korzyści w leczeniu podtrzymującym po 6 miesiącach stosowania (stopień rekomendacji A).</p> <p>4. Azatiopryna, 6-merkaptopuryna (stopień rekomendacji B) oraz metotreksat (stopień rekomendacji B) wykazują korzyści kliniczne w leczeniu podtrzymującym po remisji indukowanej stosowaniem glikokortykosteroidów.</p> <p>5. Azatiopryna może utrzymywać remisję indukowaną przez infliksymab u pacjentów niestosujących wcześniej glikokortykosteroidów (stopień rekomendacji B).</p> <p>6. Leczenie podtrzymujące za pomocą infliksymabu, adalimumabu oraz certolizumabu jest skuteczne (stopień rekomendacji A).</p> <p>7. <b>Monoterapia infliksymabem oraz terapia infliksymabem w skojarzeniu z azatiopryną są bardziej skuteczne niż umiarkowaną/ciężką chorobą, którzy nie odpowiadali na pierwszy rzut leczenia za pomocą mesalazyny lub/i glikokortykosteroidów</b> (stopień rekomendacji B).</p> <p>8. Leczenie podtrzymujące za pomocą natalizumabu jest skuteczne (stopień rekomendacji A).</p> <p>9. Stosowanie metronidazolu (B), mesalazyny (C), azatiopryny/merkaptopuryny (B) powinno być rozważone po resekcji jelita krętego/okrężnicy w celu redukcji ryzyka objawowego nawrotu choroby, podczas gdy standardowe glikokortykosteroidy (A) i budezonid (B) nie są skuteczne w tym wskazaniu.</p>
	<p><i>American College of Gastroenterology</i> Aktualizacja z 2018 roku [104]</p>	<p>Terapia anti-TNF (w tym infliksymabem) jest zalecana wobec pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanym do ciężkiego nasileniu i choroby o umiarkowanym do wysokiego ryzyku. Terapia anti-TNF jest zalecana wobec pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, która jest oporna na leczenie kortykosteroidami oraz tiopurynami lub metotreksatem. Terapia łączona infliksymabem i immunomodulatorami (tiopuryny) jest bardziej skuteczna niż leczenie wyłącznie immunomodulatorami lub wyłącznie infliksymabem, u chorych wcześniej nieleczonych tymi substancjami. Terapia anti-TNF powinna być również rozważana w przypadku ciężkiej aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna. Infliksymab powinien być również stosowany w leczeniu pacjentów z przetokami. W przypadku skutecznej terapii indukcyjnej anti-TNF, leki z tej grupy powinny być stosowane w podtrzymaniu.</p>
Kanada	<p><i>Canadian Association of Gastroenterology</i> [50], [51]</p>	<p>1. W przypadku pacjentów, którzy odpowiadali na leczenie indukcyjne, leczenie podtrzymujące za pomocą infliksymabu, adalimumabu lub certolizumabu jest skuteczne w utrzymaniu remisji choroby (stopień GRADE: wysoki).</p> <p>2. U wybranych pacjentów, monoterapia lekami immunosupresyjnymi po indukcji za pomocą anti-TNF <math>\alpha</math> może skutecznie podtrzymywać remisję (GRADE: średni).</p> <p>3. W czasie leczenia podtrzymującego za pomocą infliksymabu, zmniejszenie skuteczności lub wystąpienie suboptymalnej odpowiedzi na terapię może być opanowane poprzez: skrócenie przedziałów czasowych w dawkowaniu leku lub zwiększenie dawki leku do 10 mg/kg masy ciała (GRADE: średni).</p> <p>4. W czasie leczenia podtrzymującego za pomocą adalimumabu, zmniejszenie skuteczności lub wystąpienie suboptymalnej odpowiedzi na terapię może być opanowane poprzez wprowadzenie cotygodniowego schematu podawania leku (GRADE: bardzo niski).</p> <p>5. W przypadku osłabienia odpowiedzi na leczenie lub złej tolerancji określonego leku anti-TNF <math>\alpha</math>, leczenie podtrzymujące może być kontynuowane poprzez zamianę jednego preparatu anti-TNF <math>\alpha</math> na inny (GRADE niski).</p> <p>6. W trakcie leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych może pojawić się sensytyzacja charakteryzująca się tworzeniem przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi, reakcjami nadwrażliwości lub utratą klinicznej odpowiedzi na leczenie. Ryzyko sensytyzacji można zredukować poprzez: regularne stosowanie leków w ramach terapii podtrzymującej, jednoczesne stosowanie leków</p>

Kraj	Organizacja	Zalecenia
		<p>immunosupresyjnych, takich jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat, lub w przypadku terapii infliksymabem – wcześniejsze przyjmowanie glikokortykosteroidów (GRADE wysoki) [50].</p> <p><b>Inflixymab jest rekomendowany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną/ciężką chorobą Crohna, z objawami występującymi mimo wcześniejszego zastosowania optymalnego leczenia konwencjonalnego (stosowanie glikokortykosteroidów/ leków immunosupresyjnych) lub u chorych, którzy źle tolerują takie leczenie, a także w przypadku występowania przetok jelitowo-skórnych i okołoodbytniczych w przebiegu choroby. Pacjenci otrzymujący infliksymab powinni także stosować leki immunosupresyjne [51].</b></p>
Australia	<p><i>Gastroenterological Society of Australia</i> [99] – 3 wydanie z 2013 roku; [100] – draft 4-ego wydania z 2017 roku</p>	<p>Zidentyfikowano jedynie ogólne wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. Początkowo terapia jest ukierunkowana nie tylko na łagodzenie objawów choroby, ale także ma na celu wygojenie śluzówki jelita, zapobieganie występowania kolejnych zaostrzeń i komplikacji. W leczeniu początkowo zalecane są: aminosalicylany (5-ASA), kortykosteroidy, immunomodulatory (azatiopryna, 6-merkaptopuryna i metotreksat), czynniki biologiczne (infliksymab, adalimumab [99], [100], wedolizumab, ustekinumab [100]), antybiotyki (metronidazol, ampicylina, cyprofloksyna, inne) [99], żywienie dojelitowe [100]). W leczeniu podtrzymującym stosowane są immunosupresanty (azatiopryna, 6-merkaptopuryna i metotreksat) oraz leki biologiczne. Aby zapobiec wystąpieniu lub zredukować zależność od kortykosteroidów zaleca się w leczeniu podtrzymującym stosowanie tiopuryn, metotreksatu, inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyny A lub takrolimusu). Leki biologiczne (infliksymab i adalimumab) są skuteczne u pacjentów zarówno z chorobą Leśniowskiego-Crohna jak i z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna są refundowane dla pacjentów, po niepowodzeniu standardowej terapii (pacjenci z wysokim wskaźnikiem CDAI, stomią lub rozległą chorobą w obrębie jelita cienkiego) lub u pacjentów z oporną chorobą z przetokami. W wytycznych nie wyszczególniono terapii zalecanych w leczeniu średnio ciężkiej/umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna.</p>
	<p><i>General Practitioners and Physicians</i> 2018 [105]</p>	<p>Terapia anti-TNF (w tym infliksymab) zalecana jest w leczeniu podtrzymującym wobec pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby, u których standardowe leczenie jest niewystarczająco skuteczne lub jako terapia I linii u chorych z powikłaną okołoodbytniczą chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p>

Podsumowując, większość opublikowanych wytycznych praktyki klinicznej, przedstawia ogólne rekomendacje w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna. W przypadku choroby Crohna o średniej aktywności terapie początkowo obejmują stosowanie budesonidu i prednizolonu [43]. **Zarówno polskie [15], [20] jak i najnowsze europejskie (ECCO) [91]–[92] wytyczne jako jedną z możliwych opcji leczenia pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby Leśniowskiego-Crohna zalecają zastosowanie terapii inhibitorami TNF, w tym infliksymabem. Wytyczne europejskie wskazują, że terapia sterydami może być skutecznie ograniczona poprzez wczesne wprowadzenie terapii lekami anti-TNF. Niektóre grupy pacjentów, np. wymagający podawania steroidów lub nie wykazujący na nie odpowiedzi, mogą więcej skorzystać na podawaniu leków anti-TNF [43].** Poza europejskimi również wytyczne kanadyjskie [51] jak i amerykańskie [48], [104] zalecają zastosowanie infliksymabu u pacjentów z nie

tylko ciężką postacią choroby, ale również już u pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby. Wytyczne australijskie rekomendują zastosowanie leków biologicznych (w tym infliksymabu) zarówno w terapii indukcyjnej jak i w leczeniu podtrzymującym choroby Leśniowskiego-Crohna, bez wyszczególniania stopnia nasilenia choroby [99], [100]. Dodatkowo rekomendacje wskazują, że monoterapia infliksymabem oraz terapia infliksymabem w skojarzeniu z azatiopryną są bardziej skuteczne niż azatiopryna w monoterapii u pacjentów z umiarkowaną/ciężką chorobą, którzy nie odpowiadali na pierwszy rzut leczenia za pomocą mesalazyny lub/i glikokortykosteroidów [48].

## 2.8. PROGRAM LEKOWY

Obowiązujący w Polsce program lekowy zakłada leczenie pacjentów z ciężką postacią choroby lub pacjentów z przetokami okołodbytowymi. Tymczasem na całym świecie leczenie prowadzi się już u chorych ze średnio ciężką postacią. Zdarza się tak, że choroba ma przebieg średnio ciężki, ale pacjent stopniowo przestaje reagować na podawane leki i dla lekarza jest oczywiste, że wraz z upływem czasu choroba przejdzie w postać ciężką. Brak wcześniejszej interwencji lekarza, gdy wiadome jest, że choroba ulega zaostrzeniu i przechodzi w kolejne stadium wydaje się być nieetyczne względem pacjenta. Proponowane rozszerzenie programu lekowego zakłada umożliwienie rozpoczęcia leczenia infliksymabem również u pacjentów ze średnio ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Proponowany kształt programu, potencjalne kryteria włączenia i wykluczenia chorych, schemat leczenia oraz monitorowania programu przedstawiono poniżej w tabeli [3].



Tabela 8. Proponowane rozszerzenie Programu Lekowego dla infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®) [3].

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna z zastosowaniem infliksymabu – terapia podtrzymująca a do 24 miesięcy.</b>		
<p><b>1. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) infliksymabem u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia</b></p> <p><b>1.1 Kryteria włączenia</b></p> <p>1) umiarkowana lub ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 31 punktów), przy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub</li> <li>b) występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia</li> </ul> <p>lub</p> <p>2) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne, - niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI.</p> <p>W trakcie kwalifikacji do programu wszyscy chorzy leczeni infliksymabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla pacjenta przyjmującego infliksymab. Potwierdzenie faktu otrzymania ww. Karty Ostrzeżeń dla pacjenta przechowywane jest w dokumentacji medycznej pacjenta.</p> <p><b>1.2 Leczenie podtrzymujące infliksymabem</b></p> <p>Co najmniej 2 tygodnie po podaniu trzeciej dawki infliksymabu należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów.</p> <p><b>2. Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.</b></p>	<p><b>1. Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego - Crohna u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia oraz u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.</b></p> <p>Dawkowanie infliksymabu zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji ECCO/ESPGHAN.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia infliksymabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej;</li> <li>2) aminotransferaza alaninowa (AIAT);</li> <li>3) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</li> <li>4) poziom kreatyniny w surowicy;</li> <li>5) białko C-reaktywne;</li> <li>6) badanie ogólne moczu;</li> <li>7) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</li> <li>8) antygen HBs;</li> <li>9) przeciwciała anty HCV;</li> <li>10) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>11) stężenie elektrolitów w surowicy;</li> <li>12) RTG klatki piersiowej;</li> <li>13) EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów);</li> <li>14) obliczenie wartości wskaźnika CDAI u pacjentów powyżej 18 roku życia / PCDAI u dzieci.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia infliksymabem</b></p> <p>W przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym u osób dorosłych, świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać, co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi</p>

<p><b>2.1 Kryteria włączenia</b></p> <p>1) umiarkowana lub ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 220 punktów) przy:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub</li> <li>występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub</li> </ol> <p>2) obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niezależnie od nasilenia choroby.</li> </ul> <p><b>3. Określenie czasu leczenia infliksymabem dzieci i dorosłych w programie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Terapia indukcyjna - 6 tygodni;</li> <li>2) Leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.</li> </ol> <p><b>4. Kryteria wyłączenia dzieci i dorosłych z programu leczenia infliksymabem</b></p> <p>W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na leki stosowane w programie;</li> <li>2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne;</li> <li>3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;</li> <li>4) niestabilna choroba wieńcowa;</li> <li>5) przewlekła niewydolność oddechowa;</li> <li>6) przewlekła niewydolność nerek;</li> <li>7) przewlekłą niewydolność wątroby;</li> <li>8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;</li> <li>9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każdą czynną postępującą chorobę wątroby;</li> <li>10) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;</li> <li>11) powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego – chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).</li> </ol> <p><b>5. Zakończenie leczenia dzieci i dorosłych infliksymabem</b></p>		<p>obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI przynajmniej, co 16 tygodni.</p> <p>W przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym u dzieci, świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać, co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika PCDAI.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>
--	--	--

<p>1) brak efektów leczenia; 2) wystąpienie działań niepożądanych leczenia; 3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.</p> <p>Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt. 1-3.</p> <p>Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia.</p> <p>Za odpowiedź należy uznać zmniejszenie PCDAI o przynajmniej 15 punktów lub CDAI o przynajmniej 70 punktów.</p> <p>W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksymabem lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p> <p>Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania infliksymabu, zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji, u którego wystąpiło zaostrzenie, jest włączany do leczenia w ramach programu. Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności PCDAI &gt; 10 punktów lub CDAI &gt; 150 punktów.</li><li>2. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii infliksymabem, jeśli pacjent był w przeszłości leczony nieskutecznie.</li><li>3. Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</li></ol>		
---	--	--

### 3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

**Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi podanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) wśród pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50) zgodnie z proponowanymi przez Wnioskodawcę modyfikacjami [3].

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem z rozpuszczalną oraz transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. *Tumour Necrosis Factor*; TNF), hamując jego funkcjonalną aktywność [4].

Histologiczna ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu infliksymabu, wykazała znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF- $\alpha$ . Leczenie infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna związane było także ze znacznym zmniejszeniem zwykle podwyższonego stężenia wskaźnika stanu zapalnego - białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy. Całkowita liczba białych krwinek we krwi obwodowej pacjentów leczonych infliksymabem ulegała tylko nieznacznym zmianom, chociaż zmiany w liczbie limfocytów, monocytów i krwinek białych obojętnochłonnych odzwierciedlały przesunięcia w kierunku normy. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC- *peripheral blood mononuclear cells*) pacjentów leczonych infliksymabem wykazywały niezmniejszoną odpowiedź proliferacyjną na bodźce, w porównaniu z komórkami pacjentów nieleczonych. W wyniku leczenia infliksymabem nie obserwowano żadnych istotnych zmian w produkcji cytokin przez stymulowane PBMC. Analiza komórek jednojądrzastych blaszki właściwej, otrzymanych w wyniku biopsji błony śluzowej jelita wykazała, że leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie liczby komórek zdolnych do wydzielania TNF i interferonu  $\gamma$ . Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie infliksymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach. Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita wykazała cechy gojenia śluzówki u pacjentów leczonych infliksymabem [4].

Zarówno u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia jak i u osób dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji. Leczenie podtrzymujące należy prowadzić w schemacie infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała co 8 tygodni, przez okres nieprzekraczający 2 lat (szczegółowy opis dawkowania przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania – rozdz. 9.1) [4].

Leczenie produktem leczniczym Remsima® powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zapalnych chorób jelit. Produkt

leczniczy Remsima® należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remsima® powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima® powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń. W czasie leczenia produktem leczniczym Remsima®, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.

Skuteczność kliniczną infliksymabu w indukcji remisji u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna potwierdzono w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym przeprowadzonym na grupie 108 chorych [57]. Z kolei inne zidentyfikowane badanie miało na celu ocenę skuteczności podawania dawek podtrzymujących w utrzymaniu choroby w remisji. Po 44 tygodniach terapii u 52,9% badanych choroba pozostawała w remisji (w grupie placebo u 20%,  $p = 0,013$ ), a u 62% utrzymywała się odpowiedź na leczenie (w grupie placebo u 37%,  $p = 0,160$ ). Długotrwałe leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazało skuteczność oraz dobrą tolerancję infliksymabu, co jest istotne dla chorych nieodpowiadających na leczenie konwencjonalne. [58]. W kolejnym badaniu o akronimie ACCENT I wykazano, że terapia podtrzymująca jest skuteczniejsza niż podanie pojedynczej infuzji leku i znacznie wydłuża czas odpowiedzi na leczenie oraz utrzymuje remisję choroby Leśniowskiego-Crohna. Dodatkowo, infliksymab jest bezpieczną opcją terapeutyczną. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na początkową dawkę infliksymabu, stwierdzono większe prawdopodobieństwo, że nastąpi remisja choroby, a odpowiedź na leczenie utrzyma się przez dłuższy okres czasu, jeśli leczenie podtrzymujące będzie kontynuowane co 8 tygodni [59]. Infliksymab jest również skuteczny w terapii pacjentów pediatrycznych (w wieku 6-17 lat) z średnią do ciężkiej (PCDAI>30) chorobą Leśniowskiego-Crohna – po 10 tygodniach terapii aż u 88% pacjentów stwierdzono odpowiedź na leczenie infliksymabem. Dodatkowo, ponad 50% pacjentów pediatrycznych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne infliksymabem utrzymywało odpowiedź na leczenie osiągało remisję choroby po 54 tygodniach terapii bez konieczności zmiany schematu dawkowania infliksymabu podczas terapii podtrzymującej [93].

Produkt leczniczy Remsima® jest lekiem generycznym (oznaczanym jako CT-P13), który został zatwierdzony przez EMA w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit we wrześniu 2013 roku. Natomiast w kwietniu 2016 roku został również zatwierdzony przez FDA, i jest to pierwsze przeciwciało monoklonalne, które jako lek generyczny zostało dopuszczone do obrotu w Stanach Zjednoczonych [88].

#### 4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – infliksymab (produkt leczniczy Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji), stosowanej w leczeniu pacjentów w wieku 6 lat i starszych z średnio ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa, brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych) oraz opinie ekspertów. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1] odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

##### 4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [2], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi lub rejestry.

Na tej podstawie w pierwszej kolejności jako komparatory dla infliksymabu stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 6 lat i starszych z średnio ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa, rozważano substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są stosowane w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna o średniej aktywności odpowiednimi terapiami początkowymi są budezonid i prednizolon. Jednak terapia sterydami może być skutecznie ograniczona poprzez wczesne wprowadzenie terapii lekami anty-TNF (w tym infliksymabu), szczególnie w przypadku niektórych grup pacjentów, np. wymagających podawania steroidów lub nie wykazujących na nie odpowiedzi, które mogą bardziej skorzystać na podawaniu leków anty-TNF [43]. Natomiast **zarówno polskie [15], [20] jak i najnowsze**

**europejskie (ECCO) [91]–[92] (a także wytyczne kanadyjskie [51] i amerykańskie [48]) wytyczne jako jedną z możliwych opcji leczenia pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby Leśniowskiego-Crohna zalecają zastosowanie terapii inhibitorami TNF, w tym infliksymabem.** Dodatkowo rekomendacje wskazują, że monoterapia infliksymabem oraz terapia infliksymabem w skojarzeniu z azatiopryną są bardziej skuteczne niż azatiopryna w monoterapii u pacjentów z umiarkowaną/ciężką chorobą, którzy nie odpowiedzieli na pierwszy rzut leczenia za pomocą mesalazyny lub/i glikokortykosteroidów [48].

Spśród dostępnych leków biologicznych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w Europie zarejestrowany jest infliksymab, adalimumab oraz wedolizumab.

Wedolizumab nie jest w Polsce refundowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, co oznacza, że w praktyce klinicznej nie znajduje on zastosowania w terapii pacjentów cierpiących na tę chorobę. W związku z powyższym nie może stanowić komparatora dla analizowanej interwencji.

Obecnie w ramach Programu Lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia B. 32 (Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) [42] poza infliksymabem refundowany jest jedynie adalimumab. Adalimumab w ramach programu może być stosowany jedynie u pacjentów z ciężką aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna przy braku odpowiedzi na konwencjonalne leczenie lub obecności przeciwwskazań do takiego leczenia oraz u pacjentów z przetokami okołodbytowymi, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe, a więc w populacji pacjentów niezgodnej z wnioskowaną. W związku z tym adalimumab również nie powinien stanowić komparatora dla analizowanej interwencji. Wychodząc jednak naprzeciw sugestii analityków AOTMiT uwzględniono również adalimumab jako hipotetyczny, przyszły komparator dla wnioskowanej technologii. W ramach zmodyfikowanych analiz przeprowadzono porównanie kliniczne adalimumabu z infliksymabem jak również poszerzono zakres analizy ekonomicznej dla Remsima® o porównanie z adalimumabem.

Ankietowani eksperci kliniczni wskazują, że w analizowanej populacji pacjentów (pacjenci ze średnio ciężką postacią choroby) w polskiej praktyce klinicznej nie ma jednoznacznego schematu postępowania, pacjenci najczęściej otrzymują najlepszą standardową opiekę (np. kontynuują leczenie steroidami) bądź też zgłaszają się do leczenia w ramach badań klinicznych lub terapii rozliczanych według procedury JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów).

Ekspert kliniczny wskazał, że w rzeczywistej praktyce klinicznej stosowanie infliksymabu zastąpi przede wszystkim przewlekłą terapię sterydami. W związku z powyższym najprawdopodobniej wdrożenie u pacjentów terapii infliksymabem pozwoli na zmodyfikowanie schematu standardowej opieki poprzez zmniejszenie zapotrzebowania na sterydy u tych chorych. Powyższe rozważania potwierdzają również wyniki niedawno opublikowanego retrospektywnego badania klinicznego [89]. W

badaniu tym analizą objęto 7 694 pacjentów stosujących przewlekłą kortykosteroidoterapię i 1 879 pacjentów, u którym rozpoczęto terapię czynnikami anty-TNF (w tym infliksymabem), cierpiących na chorobę Leśniowskiego-Crohna. W badaniu wykazano, że ryzyko zgonu było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów przyjmujących inhibitory TNF niż u pacjentów otrzymujących przewlekłą kortykosteroidoterapię (21,4/1000 osobolat vs. 30,1/1000 osobolat; OR=0,78; 95%CI: 0,65–0,93). Dodatkowo stosowanie inhibitorów TNF w porównaniu do przewlekłej kortykosteroidoterapii wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (OR= 0,68; 95%CI: 0,55–0,85). Przedstawione w badaniu [89] wyniki jednoznacznie wskazują, że wdrożenie inhibitorów TNF (w tym infliksymabu) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w porównaniu do stosowania przewlekłej kortykosteroidoterapii pozwala na zmniejszenie śmiertelności wśród tej grupy pacjentów.

Polscy pacjenci ze średnio ciężką postacią choroby pozbawieni są dostępu do leczenia biologicznego, podczas gdy na świecie takie leczenie jest już prowadzone w tej grupie pacjentów. Jest to szczególnie istotne w przypadku, gdy pacjenci ze średnio ciężkim przebiegiem choroby przestają reagować na konwencjonalną terapię i jest oczywiste, że w najbliższej przyszłości choroba przejdzie w postać ciężką. Niezaspokojoną potrzebą polskich pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średnio ciężkiej aktywności jest opracowanie odpowiedniego schematu leczenia i zapewnić im dostępu do skutecznych terapii zanim dojdzie do zaostrzenia choroby.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, w polskiej praktyce klinicznej brak jest jednoznacznej technologii alternatywnej dla infliksymabu, mającej zastosowanie w terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średnio ciężkiej aktywności. **W związku z tym przy przyjętej strategii analitycznej dla potrzeb przygotowania analiz dla technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Remsima®) w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średnio ciężkiej aktywności najbardziej odpowiednim komparatorem do porównania z infliksymabem (dodanym do najlepszej standardowej opieki) jest placebo (dodane do najlepszej standardowej opieki). Uwzględniono również adalimumab jako hipotetyczny, przyszły komparator dla wnioskowanej technologii.**

Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w powyższych analizach.



## 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna, najlepszymi poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - utrzymanie remisji choroby,
  - utrzymanie odpowiedzi na leczenie,
  - odpowiedź na leczenie,
  - uzyskanie odpowiedzi na leczenie,
  - czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie,
  - nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika CDAI lub PCDAI,
  - jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ,
  - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36,
  - wygojenie śluzówki jelita,
  - konieczność interwencji chirurgicznej,
  - liczba hospitalizacji,
  - konieczność przeprowadzenia zabiegów operacyjnych,
  - zamknięcie przetok,
  - czas do zamknięcia przetok,
  - powstawanie nowych ropni przetok jelitowych,
  - nawrót choroby,
  - poważny nawrót choroby,
  - brak objawów choroby,
  - nasilenie choroby oceniane za pomocą badania endoskopowego,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
  - rezygnacji z udziału w badaniu,
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych,
  - ciężkich działań niepożądanych,
  - ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - określonych działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 6. ANALIZA REKOMENDACJI HTA DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI

### 6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

Tabela 9. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących analizowanego wskazania (wrzesień 2018).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Infliksymab (produkt leczniczy Remsima®) [interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii	<b>Pozytywna rekomendacja</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymbab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, we wskazaniu: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna – terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesiąca leczenia, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada Przejrzystości postuluje utrzymanie częstości monitorowania leczenia podtrzymującego co 8 tygodni. Przedstawioną propozycję instrumentu dzielenia ryzyka Rada uważa za niewystarczającą. Rada Przejrzystości uważa, że powinien istnieć jeden wspólny program lekowy dla preparatów infliksymbabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna [64].	<b>Negatywna rekomendacja</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymbab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie [64].
<b>Infliksymab (produkt leczniczy Inflectra®)</b>	Brak opinii	<b>Pozytywna rekomendacja</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymbab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, we wskazaniu: terapia podtrzymująca w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów z leczeniem podtrzymującym infliksymbabem, u których w ciągu 12-miesięcy terapii nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię, zgodnie z załączonym do zlecenia uzgodnionym projektem programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada Przejrzystości	<b>Negatywna rekomendacja</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymbab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie [30].

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>postuluje utrzymanie częstości monitorowania leczenia podtrzymującego co 8 tygodni. Przedstawioną propozycję instrumentu dzielenia ryzyka Rada uważa za niewystarczającą. Rada Przejrzystości uważa, że powinien istnieć jeden wspólny program lekowy dla preparatów infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna [62].</p>	
<b>Infliksymab (produkt leczniczy Remicade®)</b>	Brak opinii	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b> Rady Przejrzystości przy AOTMiT z dnia 29.10.2012 roku (nr 95/2012). Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade® (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”, wydawanego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej. Jednocześnie Rada nie akceptuje warunków zaproponowanego podziału ryzyka [60]</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade® (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna” [61].</p>

Na chwilę obecną (wrzesień 2018) ani Rada Przejrzystości ani Prezes Agencji AOTMiT nie wydali rekomendacji w zakresie stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów ze średnio ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

## 6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII I MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (infiksymab) stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących analizowanego wskazania (wrzesień 2018).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	infiksymab	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p><i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych (w ramach listy leków wysokospecjalistycznych, ang. <i>Section 100 Authority Required Listing [Highly Specialised Drug]</i>) w leczeniu pacjentów z ciężką chorobą Crohna (CDAI<math>\geq</math>300) lub pacjentów po ileostomii lub kolektomii z powodu choroby Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię przez okres 6 tygodni i podawanie leków immunosupresyjnych (azatiopryny, 6-merkaptopuryny lub metotreksatu) w optymalnych dawkach przez okres <math>\geq</math>3 miesięcy. Rekomendację wydano na podstawie wyników przedłożonej analizy wskazującej na akceptowalny profil efektywności kosztowej infliksymabu względem placebo [65].</p>	marzec 2007
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p><i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych (w ramach listy leków wysokospecjalistycznych, ang. <i>Section 100 Authority Required Listing [Highly Specialised Drug]</i>) w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat włącznie z umiarkowaną/ciężką chorobą Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie [66].</p>	lipiec 2007
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p><i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych (w ramach programu z zastosowaniem leków wysokospecjalistycznych, ang. <i>Highly Specialised Drugs Programme</i>) w leczeniu pacjentów ze złożoną, lekooporną chorobą Crohna z przetokami, z drenażem przetoki jelitowej-skrónej lub okołodbytniczej. Rekomendację wydano na podstawie wyników przedłożonej analizy wskazującej na akceptowalny profil efektywności kosztowej infliksymabu względem placebo [67].</p>	marzec 2010

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Inflectra®) ze środków publicznych (w ramach listy leków wyspecjalizowanych, ang. <i>Section 100 Authority Required Listing [Highly Specialised Drug]</i>) jako środka biorównoważnego we wskazaniach zgodnych z produktem leczniczym Remicade® [68].</p>	Lipiec 2015
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	infliksymab	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Inflectra®) ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami [69].</p>	Październik 2016
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Renflexis®) ze środków publicznych w leczeniu pacjentów dorosłych i pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami [103].</p>	Luty 2018
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	infliksymab	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie infliksymabu oraz adalimumabu w leczeniu pacjentów dorosłych z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do leczenia konwencjonalnego obejmującego steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych. Infliksymab i adalimumab należy podawać (zgodnie ze schematem) do wystąpienia niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (w zależności od tego, co wystąpi wcześniej). Następnie chorzy powinni zostać ponownie poddani badaniu w celu ustalenia czy dalsze leczenie jest nadal klinicznie uzasadnione. Ciężką aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna definiowano jako bardzo zły ogólny stan zdrowia oraz wystąpienia jednego lub więcej z objawów takich jak: utrata wagi, gorączka, ostry ból brzucha i zazwyczaj częste (3-4 lub więcej) luźnych stolców dziennie. U pacjentów z ciężką aktywną postacią choroby mogą powstawać nowe przetoki lub pozajelitowe objawy choroby. Powyższa definicja ogólnie (ale nie dokładnie) odpowiada uzyskaniu wskaźnika CDAI <math>\geq 300</math> punktów lub wskaźnika Harvey-Bradshaw <math>\geq 8</math> [70].</p>	maj 2010
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie infliksymabu w leczeniu pacjentów dorosłych z aktywną chorobą Crohna z przetokami, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie obejmujące antybiotykoterapię, drenaż i terapię immunosupresyjną, lub w przypadku złej tolerancji lub przeciwwskazań do takiego leczenia [70].</p>	
		<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię, podawanie leków immunosupresyjnych oraz postępowanie dietetyczne [70].</p>	

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Scottish Medicines Consortium (SMC)	infliksymab	<p align="center"><b>Negatywna rekomendacja</b></p> <p><i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie obejmujące steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny odpowiednich dokumentów dotyczących rejestracji infliksymabu w tym wskazaniu [71].</p> <p><b>Jednocześnie, w dokumencie [71] podkreślono zasadność stosowania i finansowania infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów dorosłych z ciężką chorobą Crohna, w przypadku oporności, złej tolerancji lub przeciwwskazania do konwencjonalnego leczenia (steroidoterapia, leki immunosupresyjne), zgodnie ze stanowiskiem NICE (TAG187 [70]), którego wytyczne obowiązują zarówno na terenie Szkocji, jak i Walii oraz Anglii.</b></p>	wrzesień 2011
		<p align="center"><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p><i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię, podawanie leków immunosupresyjnych oraz postępowanie dietetyczne [72].</p>	luty 2008
		<p align="center"><b>Negatywna rekomendacja</b></p> <p><i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> w podtrzymującym leczeniu pacjentów dorosłych z ciężką, aktywną chorobą Crohna, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie obejmujące steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny wystarczających dowodów efektywności kosztowej w analizie ekonomicznej [73]. Jak również Agencja nie rekomenduje finansowania infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie obejmujące steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych [74].</p>	kwiecień 2007
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	infliksymab	<p align="center"><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p><i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Wales</i> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach do stosowania, w tym - w leczeniu choroby Crohna u pacjentów dorosłych, zgodnie z rekomendacjami wydanymi przez NICE dla referencyjnego produktu Remicade®, obowiązującymi również na terenie Walii [75].</p>	grudzień 2014
		<p align="center"><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p><i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Inflectra®) ze środków publicznych w ramach <i>NHS Wales</i> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach do stosowania, w tym - w leczeniu choroby Crohna u pacjentów dorosłych, zgodnie z rekomendacjami wydanymi przez NICE dla referencyjnego produktu Remicade®, obowiązującymi również na terenie Walii [76].</p>	grudzień 2014
		<p align="center"><b>Brak rekomendacji</b></p>	wrzesień 2011

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
		<i>Komentarz:</i> Agencja nie może wydać rekomendacji odnośnie zasadności finansowania infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie, ze względu na brak przedłożenia odpowiedniej analizy/wniosku przez podmiot odpowiedzialny [77].	
Haute Autorité de Santé (HAS)	infliksymab	<b>Pozytywna rekomendacja</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych (w ramach listy leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej) w leczeniu pacjentów dorosłych z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych oraz w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna z przetokami, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie [78].	Wrzesień 2004-
		<b>Pozytywna rekomendacja</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych (w ramach listy leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej) w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię, podawanie leków immunosupresyjnych oraz postępowanie dietetyczne [78].	marzec 2009
		<b>Pozytywna rekomendacja</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remicade®) ze środków publicznych (w ramach listy leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej) w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów [80].	październik 2012
		<b>Pozytywna rekomendacja</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remsima® oraz Inflectra®) ze środków publicznych (w ramach listy leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej) jako produktu biorównoważnego Remicade® w tych samych wskazaniach [81].	Lipiec 2016
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	infliksymab	Brak rekomendacji [82]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	infliksymab	Brak rekomendacji [83]	-

Na chwilę obecną (wrzesień 2018) infliksymab uzyskał pozytywną rekomendację większości światowych agencji oceny technologii medycznych w zakresie refundacji leku w terapii pacjentów z ciężką aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna lub chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami okołoodbytowymi.

Kanadyjska agencja CADTH wydała pozytywną rekomendację w zakresie finansowania infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, jednak nie sprecyzowano stopnia aktywności choroby [69], [103].

Walijska agencja AWMSG nie wydała żadnej rekomendacji odnośnie zasadności finansowania infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie, ze względu na brak przedłożenia odpowiedniej analizy/wniosku przez podmiot odpowiedzialny [77]. Z kolei szkocka SMC z powodu braku przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny odpowiednich dokumentów dotyczących rejestracji infliksymabu w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów, nieodpowiadającą na konwencjonalne leczenie obejmujące steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych nie wydała pozytywnej rekomendacji finansowej dla infliksymabu w tym wskazaniu [71]. Należy jednak zaznaczyć, że w lutym 2008 roku SMC wydała pozytywną rekomendację [72] w zakresie finansowania infliksymabu u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do konwencjonalnego leczenia obejmującego steroidoterapię, podawanie leków immunosupresyjnych oraz postępowanie dietetyczne. W rekomendacji nie sprecyzowano definicji ciężkiej postaci choroby na podstawie wskaźnika PCDAI, więc nie można stwierdzić czy ta populacja nie odpowiada wnioskowanej. Dodatkowo rekomendacja została wydana w oparciu o wyniki badania klinicznego, w którym wzięli udział pacjenci, u których wskaźnik PCDAI wynosił >30 punktów [72].

Natomiast australijska agencja PBAC [66] rekomenduje finansowanie infliksymabu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat włącznie z umiarkowaną (jak i z ciężką) chorobą Crohna, oporną na konwencjonalne leczenie [66] (agencja nie wydała żadnych rekomendacji w zakresie finansowania analizowanej interwencji w populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną/średnio ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna). Również francuska HAS rekomenduje finansowanie infliksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanym nasileniu objawów [80].

Brytyjska NICE [70] wydała pozytywną rekomendację w zakresie finansowania infliksymabu w leczeniu pacjentów dorosłych z ciężką chorobą Crohna, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do leczenia konwencjonalnego obejmującego steroidoterapię i podawanie leków immunosupresyjnych. Należy jednak zaznaczyć, że ciężką postać choroby zdefiniowano na podstawie



stanu klinicznego pacjentów (bardzo zły ogólny stan zdrowia oraz wystąpienia jednego lub więcej z objawów takich jak: utrata wagi, gorączka, ostry ból brzucha i zazwyczaj częste (3-4 lub więcej) luźnych stolców dziennie), a nie wskaźnika CDAI. Uwzględniona w rekomendacji brytyjskiej definicja ciężkiej postaci choroby częściowo pokrywa się z populacją wnioskowaną.

Pozostałe agencje nie wydały do tej pory (wrzesień 2018) żadnych opinii/rekomendacji w zakresie finansowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu (w terapii średnio ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna).

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/>, wrzesień 2018.
- [3] Propozycja programu lekowego. 2018.
- [4] Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®.
- [5] Adamski Z, Linke K, Samborski W. Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii. Wyd. Termedia, Poznań 2010.
- [6] Zawadzka P. Nieswoiste zapalenia jelit – wczoraj i dziś. *Nowiny Lekarskie* 2006; 75(5): 480–485.
- [7] Austin G, Herfarth H, Sandler R. A Critical Evaluation of Serologic Markers for Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5(5): 545–547.
- [8] Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- [9] Medycyna Praktyczna. Choroba Leśniowskiego-Crohna. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18>. (wrzesień 2018).
- [10] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. Analiza weryfikacyjna. Październik 2012.
- [11] International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) 2017/2018 <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/K00-K95/K50-K52/K50-/K50.90> (wrzesień 2018)
- [12] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Inflectra (infliksymab) w ramach programu lekowego Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT-OT-4351-49/2015. Grudzień 2015.
- [13] <https://www.nhs.uk/conditions/crohns-disease/causes/> (wrzesień 2018).
- [14] Szymańska E, Kierkuś J. Monitorowanie aktywności choroby Crohna: skala kliniczna, endoskopowa oraz histologiczna. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014; 3: 181-185. <http://www.czytelniamedyczna.pl/4745,monitorowanie-aktywnosci-choroby-crohna-skala-kliniczna-endoskopowa-oraz-histolo.html> (wrzesień 2018).
- [15] Łodyga M, Eder P, Bartnik W, i wsp. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2012; 7(6): 317-338.
- [16] Rubin DT, Cruz-Correa Marcia R, Gasche C, i wsp. Colorectal Cancer Prevention in Inflammatory Bowel Disease and the Role of 5-Aminosalicylic Acid: a Clinical Review and Update. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008; 14: 265-274.
- [17] Hebzda A, Szczebłowska D, Serwin D, i wsp. Choroba Leśniowskiego-Crohna – diagnostyka i leczenie. *Pediatra i Medycyna Rodzinna*. 2011; 7(2): 98-103.
- [18] Fedak D, Pawlica D, Ciećko-Michalska I, i wsp. Zastosowanie wybranych wskaźników granulocytarnych w diagnostyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna doniesienie wstępne. *Przegląd Lekarski*. 2010; 67(1).
- [19] Adamski Z, Linke K, Samborski W. Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii. Wyd. Termedia, Poznań 2010.
- [20] Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2007; 2(5): 215–229.
- [21] Załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-592011dgl,4622.html> (wrzesień 2018)

- [22] Witanowska A, Rydzewska G. Epidemiologia i przebieg kliniczny choroby Leśniowskiego-Crohna. W: Grażyna Rydzewska, Ewa Małecka-Panas (red): Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne. 2008; 23–36.
- [23] Rejestr choroby Leśniowskiego-Crohna. <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> (wrzesień 2018)
- [24] Holko P, Kawalec P, Stawowczyk E. Prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Poland in the years 2012-2014: an analysis nationwide databases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017. doi: 10.1097/MEG.0000000000001047. [Epub ahead of print].
- [25] Małecka-Panas E. Przewlekłe nieswoiste choroby zapalne jelit. Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wyd. MedPharm, Wrocław 2012.
- [26] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) adalimumabem (ICD-10 K50)”. Analiza weryfikacyjna. Grudzień 2012.
- [27] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, i wsp. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012; 142: 46-54.
- [28] Economou M, Zambeli E, Michopoulos S. Incidence and prevalence of Crohn's disease and its etiological influences. *Annals of Gastroenterology*. 2009; 22(3): 158-167.
- [29] <https://emedicine.medscape.com/article/172940-overview> (wrzesień 2018)
- [30] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html> (wrzesień 2018).
- [31] Rekomendacja nr 102/2015 z dnia 23 grudnia 2015 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra (inflixymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50).
- [32] Bąk E, Soszka A, Stelmazuk T, i wsp. Ocena jakości życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Nowa Medycyna*. 2015(2): 45-53. <http://www.czytelniamedyczna.pl/5281,ocena-jakosci-zycia-pacjentow-z-choroba-lesniowskiegocrohna.html> (wrzesień 2018).
- [33] Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, i wsp. Health-related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease Measured with the Short Form-36: Psychometric Assessments and a Comparison with General Population Norms. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11(10): 909-918.
- [34] Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, i wsp. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: A Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11(5): 488-496.
- [35] [http://elitarni.org.pl/Terapia/Monitorowanie\\_postepow\\_leczenia.aspx](http://elitarni.org.pl/Terapia/Monitorowanie_postepow_leczenia.aspx) (wrzesień 2018).
- [36] Chrobak-Beń J, Gawor A, Papalczyk M, i wsp. Wpływ akceptacji choroby na jakość życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Nowa Medycyna*. 2017; 1: 5-17. <http://www.czytelniamedyczna.pl/6053,wpływ-akceptacji-choroby-na-jakosc-zycia-pacjentow-z-choroba-lesniowskiegocrohna.html> (wrzesień 2018).
- [37] <http://natemat.pl/211859,walka-o-upragniona-remisje-i-zycie-bez-cierpienia-i-biegunki-tych-mlodych-ludzi-musimy-leczyc-nowoczesnie> (wrzesień 2018).
- [38] Petryszyn P, Ziółkowska J, Paradowski L. Nieswoiste zapalenia jelit w ubezpieczeniu rentowym – przegląd piśmiennictwa. *Przeegl Gastroenterol*. 2008; 3(5): 237-242.
- [39] Raport epidemiologiczno-społeczny. Nieswoiste choroby zapalne jelit- przeciwnik rosnący w siłę. Warszawa. 19 maja 2016.
- [40] Hanauer SB, Sandborn W, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 635-643.
- [41] Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio.
- [42] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [43] J-elita, [https://j-elita.org.pl/wp-content/uploads/2017/02/MASTER\\_CD-Patient-Guidelines\\_Polish.pdf](https://j-elita.org.pl/wp-content/uploads/2017/02/MASTER_CD-Patient-Guidelines_Polish.pdf) (wrzesień 2018)

- [44] European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4: 28–62.
- [45] Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, i wsp. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014, 8(10): 1179–1207.
- [46] The National Institute for Health and Clinical Excellence. Crohn's disease. Management in adults, children and young people. Issued: October 2012. NICE clinical guideline 152.
- [47] <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152/chapter/Recommendations#infliximab-and-adalimumab> (wrzesień 2018)
- [48] Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, i wsp. Management of Crohn ' s Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 6 January 2009; doi: 10.1038/ajg.2008.168.
- [49] Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, i wsp. (AGA) American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF-a Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2013, 145( 6): 1459-1463.
- [50] Sadowski DC, Bernstein CN, Bitton A, i wsp. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2009 Mar;23(3):185-202.
- [51] Panaccione R, Fedorak RN, Aumais G, I wsp. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: the use of infliximab in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2004;18(8):503-8.
- [52] World Health Organization (WHO), <http://www.who.int/en/>. (wrzesień 2018)
- [53] Nguyen GC, Loftus E, Hirano I, i wsp. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology.* 2017; 152: 271-275.
- [54] Kawalec P. Indirect costs of inflammatory bowel diseases: Crohn's disease and ulcerative colitis. A systematic review. *Arch Med Sci.* 2016; 12(2): 295-302.
- [55] Kawalec P, Malinowski KP. Indirect health costs in ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2015; 15(2): 253-266.
- [56] Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Choroby zapalne jelit jako problem zdrowia publicznego – przegląd piśmiennictwa. *Med. Rodz.* 2016; 19(4): 244-254.
- [57] Targan S, Hanauer S, Sander JH, i wsp. A short-term study of chimeric monoclonal antibody CA2 to Tumor Necrosis Factor a for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine.* 1997; 337(15): 1029-1035.
- [58] Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, i wsp. Efficacy and Safety of Retreatment With Anti-Tumor Necrosis Factor Antibody (Infliximab) to Maintain Remission in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 1999; 117(4): 761-769.
- [59] Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G, i wsp. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet* 2002; 359(9317): 1541-1549.
- [60] Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT nr 95/2012.
- [61] Rekomendacja nr 85/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.
- [62] Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT nr 163/2015.
- [63] Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT nr 162/2015.
- [64] Rekomendacja nr 101/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.
- [65] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document, March 2007 PBAC Meeting (infliximab).
- [66] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document, July 2007 PBAC Meeting (infliximab).
- [67] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document, March 2010 PBAC Meeting (infliximab).
- [68] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document, July 2015 PBAC Meeting (infliximab).
- [69] CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION INFLIXIMAB (Inflixtra — Hospira Healthcare Corporation) Indications: Crohn Disease and Ulcerative Colitis.
- [70] The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. Issued: May 2010. NICE technology appraisal guidance 187.
- [71] Scottish Medicines Consortium (SMC), Statement of Advice No: 739/11. 9 September 2011 (infliximab).
- [72] Scottish Medicines Consortium (SMC), Statement of Advice No: 448/08. 11 February 2008 (infliximab).
- [73] Scottish Medicines Consortium (SMC), Statement of Advice No: 363/07. 6 April 2007 (infliximab).

- [74] Scottish Medicines Consortium (SMC), Statement of Advice No: 364/07. 6 April 2007 (infliximab).
- [75] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Final Appraisal Recommendation. Advice No: 4314 – December 2014 (infliximab).
- [76] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Final Appraisal Recommendation. Advice No: 4214 – December 2014 (infliximab).
- [77] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Statement of Advice – September 2011 (infliximab).
- [78] Haute Autorite de Sante (HAS), Avis de la Commission. REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (Boîte unitaire). 1<sup>er</sup> septembre 2004.
- [79] Haute Autorite de Sante (HAS), Transparency Committee. Opinion 04 March 2009 (infliximab).
- [80] Haute Autorite de Sante (HAS), Transparency Committee. Opinion 03 October 2012 (infliximab).
- [81] Haute Autorite de Sante (HAS), BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, INFLECTRA, REMSIMA, FLIXABI biosimilars of infliximab, TNF inhibitor. July 2016.
- [82] <https://www.g-ba.de/> (wrzesień 2018)
- [83] <http://www.sbu.se/en/search/?q=infliximab> (wrzesień 2018).
- [84] Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, i wsp. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:439-447.
- [85] Ryżko J, Woynarowski M. Zastosowanie skali punktowej w ocenie aktywności choroby Leśniowskiego - Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. *Pediatrics Pol* 1995;70:585-589.
- [86] Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* 1980; 1(8167): 514.
- [87] Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut.* 1989; 30:983-989.
- [88] Ben-Horin S, Vande Casteele N, Schreiber S i wsp. Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14(12):1685-1696.
- [89] Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, i wsp. Increased Mortality Rates with Prolonged Corticosteroid Therapy when compared with Antitumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018. doi: 10.1038/ajg.2017.479. [Epub ahead of print]
- [90] Roszak D. Ocena diagnostyczno-prognostyczna wybranych markerów zapalnych, flory bakteryjnej i predyspozycji genetycznych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci. Rozprawa doktorska. Poznań 2012.
- [91] Gomollon F, Dignass A, Annesse V, i wsp. 3<sup>rd</sup> European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016. Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017, 3–25.
- [92] Gionchetti P, Dignass A, Danese S, i wsp. 3<sup>rd</sup> European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016. Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis,* 2017, 135–149.
- [93] Hyams J, Crandall W, i wsp. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2007; 132(3):863–873.
- [94] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [95] Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [96] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [97] Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [98] Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).

- [99] Australian Guidelines for General Practitioners and Physicians, Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterological Society of Australia. Third Edition. 2013.
- [100] Australian Guidelines for General Practitioners and Physicians, Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterological Society of Australia. Four Edition. 2017. [draft].
- [101] Opinia Rady Przejrzystości nr 128/2017 z dnia 22 maja 2017 roku.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/058/ORP/U\\_20\\_170\\_170522\\_opinia\\_128\\_choroba\\_Lesniowskiego\\_Crohna.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/058/ORP/U_20_170_170522_opinia_128_choroba_Lesniowskiego_Crohna.pdf) (wrzesień 2018).
- [102] Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50). Uzupełnienie analizy klinicznej. Wrzesień 2018.
- [103] CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE RECOMMENDATION (Final) INFLIXIMAB (Renflexis - Samsung Bioepis Co., Ltd., Distributed by Merck Canada). Indications: Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Crohn's Disease (adult and pediatric), Fistulising Crohn's Disease, Ulcerative Colitis (adult and pediatric), Psoriatic Arthritis, Plaque Psoriasis.
- [104] Lichtenstein G, Loftus E, Isaacs K i wsp. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. 2018; 113:481–517.
- [105] Clinical Update for General Practitioners and Physicians. Inflammatory Bowel Disease. Updated 2018.

## 8. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacje choroby Leśniowskiego-Crohna [12].	15
Tabela 2. Różnice między wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego a chorobą Leśniowskiego-Crohna jelita grubego [9].	20
Tabela 3. Sposób obliczania wskaźnika CDAI [14], [12].	20
Tabela 4. Sposób obliczania wskaźnika PCDAI.	21
Tabela 5. Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HBI [86].	23
Tabela 6. Endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna – CDEIS [87].	24
Tabela 7. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące metod farmakologicznego leczenia u pacjentów z chorobą Crohna (wrzesień 2018 rok).	40
Tabela 8. Proponowane rozszerzenie Programu Lekowego dla infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®) [3].	49
Tabela 9. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących analizowanego wskazania (wrzesień 2018).	58
Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących analizowanego wskazania (wrzesień 2018).	60
Tabela 11. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Remsima® (infliksymab, 100 mg proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji) [4].	72

## 9. ANEKS

### 9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REMSIMA®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) [4].

Tabela 11. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Remsima® (infliksymab, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [4].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	Infliksymab (Remsima®)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α)/ kod ATC: L04AB02
Mechanizm działania	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFα - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNFβ).
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Wskazania do stosowania	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</u> Produkt leczniczy Remsima w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs-disease-modifying anti-rheumatic drugs), w tym metotreksatem;</li> <li>dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów.</li> </ul> <p><u>Choroba Crohna u dorosłych</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia;</li> <li>leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).</li> </ul> <p><u>Choroba Crohna u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p><u>Łuszczykowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci</p>



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Inflixymab (Remsima®)
	<p>łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remsima należy podawać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z metotreksatem;</li> <li>• lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</li> </ul> <p>W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczykowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymbem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.</p> <p><u>Łuszczycza</u></p> <p>Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).</p>
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem leczniczym Remsima powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczykowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Produkt leczniczy Remsima należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remsima powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń. W czasie leczenia produktem leczniczym Remsima, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.</p> <p><u>Dawkowanie</u> <i>Dorośli (w wieku ≥ 18 lat)</i></p> <p><b>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</b></p> <p>3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Leczenie produktem leczniczym Remsima wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg mc., do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg mc., co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg mc., w odstępie co 4 tygodnie. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź u pacjentów, należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstością podawania. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki.</p> <p><b>Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna</b></p> <p>5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymbemem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymbemem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji.</p> <p>U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub</li> <li>• ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie. Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.</li> </ul> <p><b>Postać czynna choroby Crohna z przetokami</b></p> <p>5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 3 dawek, nie należy kontynuować leczenia infliksymbemem. U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni lub</li> <li>• Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni. Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u</li> </ul>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Inflixymab (Remsima®)
	<p>których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku. Doświadczenie z ponownym podawaniem w przypadku nawrotu objawów podmiotowych lub przedmiotowych choroby Crohna jest ograniczone. Brak porównawczych wyników dotyczących stosunku korzyści do ryzyka z innymi alternatywnymi metodami ciągłego leczenia.</p> <p><b>Wrzodzące zapalenie jelita grubego</b> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.</p> <p><b>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</b> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6 tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.</p> <p><b>Łuszczycowe zapalenie stawów</b> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.</p> <p><b>Łuszczycyca</b> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.</p> <p><b>Ponowne podanie w chorobie Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)</b> Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infliksymab można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania infliksymabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p><b>Ponowne podanie we wrzodzącym zapaleniu jelita grubego</b> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni.</p> <p><b>Ponowne podanie w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa</b> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 6 do 8 tygodni.</p> <p><b>Ponowne podanie w łuszczycowym zapaleniu stawów</b> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni.</p> <p><b>Ponowne podanie w łuszczycy</b> Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego podania w łuszczycy jednej dawki infliksymabu po 20-tygodniowej przerwie wskazuje na zmniejszenie skuteczności i zwiększenie liczby przypadków łagodnych lub średnio nasilonych reakcji związanych z infuzją w porównaniu do pierwszego kursu leczenia. Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego leczenia po kolejnym rzucie choroby za pomocą schematów reindukcyjnych sugeruje większy odsetek reakcji na wlew, w tym poważnych reakcji na wlew, w porównaniu do 8-tygodniowego leczenia podtrzymującego.</p> <p><b>Ponowne podanie leku w poszczególnych wskazaniach</b> W przypadku przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby ponownego włączenia produktu nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego. W tej sytuacji produkt leczniczy Remsima należy ponownie podać w dawce pojedynczej, a następnie w dawce podtrzymującej zgodnie z powyższymi zaleceniami.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</i> Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego Remsima w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku pacjenta. Nie ma konieczności dostosowania dawki. W celu uzyskania większej ilości informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Remsima u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek i (lub) czynności wątroby</b> Produktu leczniczego Remsima nie badano w tej grupie pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> <b>Choroba Crohna (6 do 17 lat)</b> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Infliksymab (Remsima®)
	<p>tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia. Niektórzy pacjenci mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać korzyści kliniczne, podczas gdy u innych mogą wystarczyć dłuższe przerwy. U pacjentów, u których odstęp między dawkami skrócono do mniej niż 8 tygodni, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe. W przypadku osób, u których po zmianie odstępu między dawkami nie wykazano żadnych oznak wskazujących na dodatkowe korzyści terapeutyczne, należy starannie rozważyć możliwość kontynuowania terapii według schematu ze skróconym odstępem. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci z chorobą Crohna w wieku poniżej 6 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.</p> <p><b>Wrzodzące zapalenie jelita grubego (6 do 17 lat)</b> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.</p> <p><b>Łuszczycza</b> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu łuszczycy. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><b>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa</b> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><b>Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów</b> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek i (lub) czynności wątroby</b> Produktu leczniczego Remsima nie badano w tych grupach pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku.</p>
Sposób podawania	<p>Produkt leczniczy Remsima powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano produkt leczniczy Remsima, należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości.</p> <p><i>Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych</i> U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy produktu leczniczego Remsima (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach <math>\geq 6</math> mg/kg mc.</p>
Przeciwwskazania	<p>Pacjenci z nadwrażliwością na infliksymab w wywiadzie, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne. Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Aby ułatwić identyfikację i monitorowanie pochodzenia biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować (lub określić) w dokumentacji pacjenta znak towarowy i numer serii podanego produktu.</p> <p><b>Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość</b> Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Inflixymab (Remsima®)
	<p>aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol. Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymabu i częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia infliksymabem, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje, należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji produktu leczniczego Remsima. W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami produktu leczniczego Remsima. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.</p> <p><u>Zakażenia</u></p> <p>Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Remsima. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Remsima należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Remsima. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia. Czynniki martwicy nowotworu alfa (TNF<math>\alpha</math> - ang. tumour necrosis factor alpha) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF<math>\alpha</math> jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem. Należy zauważyć, że zahamowanie TNF<math>\alpha</math> może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę. Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia. Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności &gt; 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Remsima i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.</p> <p><u>Gruźlica</u></p> <p>Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących infliksymab. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebiecia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (rentgen klatki piersiowej, próba tuberkulinowa). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Specjalnych Ostrzeżeń pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzoną odpornością. W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remsima. Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Infliksymab (Remsima®)
	<p>ryzyko płynące z leczenia produktem leczniczym Remsima. W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima musi być podjęte leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy infliksymab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia gruźlicy utajonej i po jego zakończeniu. Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia produktem leczniczym Remsima.</p> <p><u>Inwazyjne zakażenia grzybicze</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować w postaci choroby rozsianej, raczej niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiego zakażenia grzybiczego, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego. U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu leczniczego Remsima przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.</p> <p><u>Choroba Crohna z przetokami</u></p> <p>U pacjentów z chorobą Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remsima do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia.</p> <p><u>Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymab, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remsima, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Remsima oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remsima i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.</p> <p><u>Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych</u></p> <p>Po wprowadzeniu infliksymabu na rynek obserwowano przypadki żółtaczki i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność AIAT jest <math>\geq 5</math> razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania produktu leczniczego Remsima i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.</p> <p><u>Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry</u></p> <p>W badaniach klinicznych jednoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF<math>\alpha</math> - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF<math>\alpha</math>. Z tego względu nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remsima z anakinrą.</p> <p><u>Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu</u></p> <p>W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Inflixymab (Remsima®)
	<p>związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remsima w skojarzeniu z abataceptem.</p> <p><u>Równoczesne podawanie innych leków biologicznych</u> Ilość informacji dotyczących podawania infliksymabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się infliksymabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania infliksymabu równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.</p> <p><u>Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS</u> Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.</p> <p><u>Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym</u> Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anti-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z produktem leczniczym Remsima. U niemowląt narażonych w okresie życia płodowego na infliksymab, zgłaszano przypadki zgonów z powodu rozsianego zakażenia prątkami <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (ang. BCG, <i>Bacillus CalmetteGuérin</i>) po podaniu szczepionki BCG po porodzie. Po porodzie zaleca się zachowanie co najmniej sześciomiesięcznego okresu oczekiwania przed podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonych w okresie życia płodowego na infliksymab. Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z produktem leczniczym Remsima.</p> <p><u>Zjawiska autoimmunizacyjne</u> Względny niedobór TNFα wywołany leczeniem anti-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem leczniczym Remsima wystąpią objawy sugerujące zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remsima.</p> <p><u>Przypadki neurologiczne</u> Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu GuillainBarré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anti-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Remsima.</p> <p><u>Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne</u> W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych infliksymabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie rejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie infliksymabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. U</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Infliksymab (Remsima®)
	<p>pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA. W okresie porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. hepatosplenlic T-cell lymphoma, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima. U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry. Populacyjne retrospektywne badanie kohortowe na podstawie danych ze szwedzkich rejestrów medycznych wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat. Należy kontynuować rutynowe badania przesiewowe u kobiet leczonych produktem leczniczym Remsima, w tym u kobiet w wieku powyżej 60 lat. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie wiadomo, czy infliksymab wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego. Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych infliksymabem, ryzyko i korzyść dla każdego pacjenta muszą być dokładnie ocenione i należy rozważyć zaprzestanie leczenia.</p> <p><b><u>Niewydolność serca</u></b></p> <p>Produkt leczniczy Remsima należy ostrożnie podawać pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub pogarszania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia produktem leczniczym Remsima.</p> <p><b><u>Reakcje hematologiczne</u></b></p> <p>U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, bladeść). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Remsima.</p> <p><b><u>Inne</u></b></p> <p>Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów po operacjach, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu operacyjnego podczas leczenia produktem leczniczym Remsima muszą być bardzo uważnie monitorowani, czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki. W przypadku choroby Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego włókniejącego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Nie ma dowodu wskazującego, że infliksymab pogarsza lub powoduje wystąpienia włókniejącego zwężenia jelita.</p> <p><b><u>Populacje szczególne</u></b></p> <p><b><u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</u></b></p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Inflixymab (Remsima®)
	<p>Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych inflixymabem, niż u pacjentów poniżej 65. roku życia. Część zakażeń miała skutek śmiertelny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> <u>Zakażenia</u></p> <p>W badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych.</p> <p><u>Szczepienia</u></p> <p>Zaleca się, aby dzieci i młodzież przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Remsima otrzymały w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinny przyjąć w danym wieku zgodnie z aktualnymi wytycznymi.</p> <p><u>Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne</u></p> <p>W okresie porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym inflixymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym inflixymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia inflixymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego AZA lub 6-MP z inflixymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima.</p>
<p><b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b></p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. U pacjentów z RZS, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Crohna wykazano, że jednoczesne podawanie metotreksatu lub innych immunomodulatorów i inflixymabu ogranicza tworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko inflixymabowi i zwiększa jego stężenie w surowicy krwi. Jednakże wyniki te nie są pewne z uwagi na ograniczenia zastosowanej metody oznaczenia inflixymabu i przeciwciał przeciwko inflixymabowi w surowicy. Kortykosteroidy nie wykazują istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę inflixymabu. Nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remsima z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tych samych schorzeń, w których podaje się produkt leczniczy Remsima, w tym także z anakinrą i abataceptem. Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z produktem leczniczym Remsima. Nie zaleca się także podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na inflixymab przez co najmniej 6 miesięcy po porodzie. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z produktem leczniczym Remsima.</p>
<p><b>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b></p>	<p><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia produktem leczniczym Remsima.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Umiarkowana liczba (około 450) potencjalnie rejestrowanych ciąż, w czasie których zastosowano inflixymab, a których skutek jest znany, w tym ograniczona liczba (około 230 ciąż) narażenia w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na istnienie nieoczekiwanego wpływu na rezultat ciąży. Z uwagi na hamowanie TNF<math>\alpha</math>, inflixymab podawany w czasie ciąży może upośledzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodków. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy, z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które wybiórczo hamuje aktywność mysiego TNF<math>\alpha</math>, nie stwierdzono działania toksycznego na organizm matki oraz działania embriotoksycznego i teratogennego. Dostępne doświadczenie kliniczne jest zbyt ograniczone, aby wykluczyć ryzyko, i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remsima w czasie ciąży. Inflixymab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt do 6. miesiąca po porodzie. Niemowlęta narażone w okresie życia płodowego na inflixymab mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich rozsianych zakażeń, które mogą zagrażać życiu. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (np. szczepionki BCG) niemowlętom, narażonym w okresie życia płodowego na inflixymab przez co najmniej 6 miesięcy po porodzie. Zgłaszano również przypadki agranulocytozy.</p>



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Infliksymab (Remsima®)
	<p style="text-align: center;"><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo, czy infliksymab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, dlatego kobiety nie mogą karmić piersią co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem leczniczym Remsima.</p> <p style="text-align: center;"><u>Plodność</u></p> <p>Niepełne wyniki badań przedklinicznych nie pozwalają określić wpływu infliksymabu na plodność i funkcje rozrodcze.</p>
<b>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</b>	<p>Produkt leczniczy Remsima może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu leczniczego Remsima mogą wystąpić zawroty głowy.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p style="text-align: center;"><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, nowotwory u dzieci, sarkoidoza/reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.</p> <p style="text-align: center;"><u>Objawy związane z infuzją</u></p> <p>Reakcje związane z infuzją zdefiniowano w badaniach klinicznych jako każde zdarzenie niepożądane występujące w czasie infuzji lub w ciągu 1 godziny po infuzji. W badaniach klinicznych III fazy, u około 18% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 5% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły reakcje związane z infuzją. Reakcja poinfuzyjna wystąpiła u większej liczby pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab w monoterapii niż u pacjentów przyjmujących infliksymab jednocześnie z lekami immunomodulującymi. Zaprzeszono leczenia u około 3% pacjentów z powodu działań związanych z infuzją. Objawy ustąpiły u wszystkich pacjentów w wyniku wdrożenia odpowiedniego leczenia lub samoistnie. W grupie leczonej infliksymabem, w której reakcja poinfuzyjna wystąpiła w fazie indukcji (do 6 tygodnia), w okresie leczenia podtrzymującego (od 7 do 54 tygodnia) reakcja poinfuzyjna wystąpiła u 27% pacjentów. W grupie, w której w fazie indukcji nie wystąpiła reakcja poinfuzyjna, w okresie leczenia podtrzymującego wystąpiła ona u 9% pacjentów. W badaniu klinicznym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (ASPIRE), czas trwania pierwszych trzech wlewów miał wynosić 2 godziny. U pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie reakcje poinfuzyjne, czas trwania kolejnych wlewów mógł być skrócony do nie mniej niż 40 minut. W tym badaniu klinicznym, 66% pacjentów (687 na 1 040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania - 90 minut lub krócej, a 44% pacjentów (454 na 1 040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania - 60 minut lub krócej. Wśród pacjentów leczonych infliksymabem, którzy otrzymali przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania, reakcje związane z infuzją wystąpiły u 15% pacjentów a ciężkie reakcje związane z infuzją u 0,4% pacjentów. W badaniu klinicznym SONIC z udziałem pacjentów z chorobą Crohna reakcje związane z infuzją wystąpiły u 16,6% (27/163) pacjentów przyjmujących infliksymab w monoterapii, u 5% (9/179) pacjentów przyjmujących infliksymab w skojarzeniu z AZA oraz u 5,6% (9/161) pacjentów przyjmujących AZA w monoterapii. Jedna ciężka reakcja związana z infuzją (&lt; 1%) wystąpiła u pacjenta przyjmującego infliksymab w monoterapii. Z doświadczenia po wprowadzeniu infliksymabu na rynek, z jego podawaniem związane były przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, w tym obrzęku krtani/gardła i ciężkiego skurczu oskrzeli oraz drgawek. Obserwowano przypadki przemijającej utraty wzroku występujące w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji infliksymabu. Obserwowano również przypadki (niektóre ze skutkiem śmiertelnym) niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału mięśnia sercowego oraz zaburzeń rytmu serca. Niektóre z nich występowały w ścisłym związku czasowym z infuzją infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Reakcje na wlew po ponownym podaniu infliksymabu</u></p> <p>Przeprowadzono badanie kliniczne u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia podtrzymującego za pomocą infliksymabu w porównaniu z ponownym leczeniem według schematu indukcyjnego (maksymalnie cztery wlewy w tygodniu zerowym, 2., 6. i 14.) po rzucie choroby. Pacjenci nie otrzymywali równoległe żadnych leków immunosupresyjnych. Poważne reakcje na wlew stwierdzono u 4% (8/219) pacjentów z grupy poddanej ponownemu leczeniu oraz u &lt; 1% (1/222) pacjentów z grupy poddanej leczeniu podtrzymującemu. Większość poważnych reakcji na wlew miała miejsce podczas drugiego wlewu w 2. tygodniu. Odstęp pomiędzy ostatnią dawką podtrzymującą a pierwszą dawką reindukcyjną wynosił od 35 do 231 dni.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Inflixymab (Remsima®)
	<p>Objawy obejmowały między innymi duszność, pokrzywkę, obrzęk twarzy i niedociśnienie. We wszystkich przypadkach leczenie inflixymabem przerwano i (lub) zastosowano inne leczenie, uzyskując całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych.</p> <p><u>Nadwrażliwość typu późnego</u></p> <p>W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu inflixymabu była krótsza niż 1 rok. W badaniach dotyczących łuszczycy reakcje nadwrażliwości typu późnego występowały we wczesnym okresie leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały bóle mięśni i (lub) bóle stawów, z gorączką i (lub) wysypką. U niektórych pacjentów występował świąd, obrzęk twarzy, dłoni lub warg, utrudnione połykanie, pokrzywka, bóle gardła i bóle głowy. Brak wystarczających danych dotyczących częstości występowania reakcji nadwrażliwości typu późnego po przerwie w stosowaniu inflixymabu dłuższej niż 1 rok. Jednakże ograniczone dane z badań klinicznych sugerują, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami inflixymabu. W trwającym rok badaniu klinicznym z powtarzaniem infuzjami u pacjentów z chorobą Crohna (badanie ACCENT I) częstość występowania objawów przypominających chorobę posurowiczą wynosiła 2,4%.</p> <p><u>Immunogenność</u></p> <p>U pacjentów, u których powstały przeciwciała przeciwko inflixymabowi, było większe prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji związanych z infuzją niż u tych, którzy nie mieli przeciwciał (około 2-3 razy). Równoczesne zastosowanie leczenia immunosupresyjnego wydaje się zmniejszać częstość reakcji związanych z infuzją. W badaniach klinicznych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym inflixymabu w dawkach od 1 do 20 mg/kg mc., wykryto przeciwciała przeciwko inflixymabowi u 14% pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu i u 24% pacjentów niepoddanych leczeniu immunosupresyjnemu. Wśród pacjentów z RZS, którzy otrzymali zalecony schemat powtarzanego leczenia metotreksatem, przeciwciała przeciwko inflixymabowi wystąpiły u 8% leczonych. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano inflixymab w dawce 5 mg/kg mc. sam lub w skojarzeniu z metotreksatem, obecność przeciwciał stwierdzono u 15% pacjentów (przeciwciała były obecne u 4% pacjentów otrzymujących metotreksat i u 26% pacjentów, którzy nie stosowali metotreksatu przed rozpoczęciem leczenia). U pacjentów z chorobą Crohna, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące, przeciwciała przeciwko inflixymabowi wystąpiły u 3,3% pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne oraz u 13,3% pacjentów, którzy ich nie przyjmowali. Częstość występowania przeciwciał była 2-3 razy większa niż u pacjentów leczonych epizodycznie. Z powodu ograniczeń metody, negatywny wynik nie wykluczał obecności przeciwciał skierowanych przeciwko inflixymabowi. U pacjentów, u których oznaczono wysokie miano przeciwciał przeciwko inflixymabowi, odnotowano zmniejszenie skuteczności leku. U pacjentów z łuszczycą, u których stosowano inflixymab w leczeniu podtrzymującym bez równoczesnego podawania immunomodulatorów, przeciwciała wobec inflixymabu powstały u około 28% pacjentów.</p> <p><u>Zakażenia</u></p> <p>U pacjentów leczonych inflixymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności &gt; 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę. W badaniach klinicznych 36% pacjentów leczonych inflixymabem było leczonych z powodu zakażeń w porównaniu do 25% pacjentów, którym podawano placebo. W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń, w tym zapalenia płuc, była większa u pacjentów leczonych inflixymabem w skojarzeniu z metotreksatem niż u pacjentów leczonych samym metotreksatem, szczególnie po podaniu dawek 6 mg/kg mc. lub większych. W spontanicznych raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek zakażenia są najczęściej występującymi poważnymi działaniami niepożądanymi. Niektóre z tych przypadków były śmiertelne. Prawie 50% opisanych zgonów związanych było z wystąpieniem zakażenia. Informowano o wystąpieniu śmiertelnych przypadków gruźlicy, w tym gruźlicy prosówkowej i gruźlicy o pozapłucnej lokalizacji.</p> <p><u>Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne</u></p> <p>W badaniach klinicznych inflixymabu, w których leczono 5 780 pacjentów, obejmujących 5 494 pacjento-lat, stwierdzono 5 przypadków nowotworów chłoniaków i 26 przypadków nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami, w porównaniu z brakiem chłoniaków i 1 przypadkiem nowotworu złośliwego, który nie był chłoniakiem, u 1 600 pacjentów w grupie placebo, obejmującej 941 pacjento-lat. W trwającej do 5 lat długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa stosowania u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych inflixymabu i obejmującej 6 234 pacjento-lat (3 210 pacjentów) stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 38 przypadków nowotworów złośliwych niebędących chłoniakami. Informowano o przypadkach nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek. W eksploracyjnym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów ze</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Inflixymab (Remsima®)
	<p>średnio nasiloną lub ciężką POChP, którzy palili papierosy w czasie badania lub w przeszłości, 157 dorosłych pacjentów leczono infliksymabem w dawkach podobnych do stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby Crohna. U dziewięciu z nich ujawniły się nowotwory, w tym 1 przypadek chłoniaka. Mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). Stwierdzono jeden przypadek nowotworu wśród 77 pacjentów grupy kontrolnej (mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%])). Większość nowotworów rozwinęła się w obrębie płuc lub głowy i szyi. Populacyjne, retrospektywne badanie kohortowe wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat. Ponadto, w okresie po dopuszczeniu do obrotu stwierdzono, przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych infliksymabem, Zdecydowana większość tych przypadków dotyczyła pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Większość z nich dotyczyła młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn.</p> <p><b>Niewydolność serca</b></p> <p>W II fazie badań oceniających wpływ infliksymabu na wystąpienie zastoinowej niewydolności serca (CHF - congestive heart failure) obserwowano w grupie pacjentów leczonych infliksymabem większą śmiertelność z powodu pogarszającej się niewydolności serca, szczególnie wśród pacjentów otrzymujących dawki większe niż 10 mg/kg mc. (tj. podwójna maksymalna zatwierdzona dawka). W tym badaniu 150 pacjentom z klasą III-IV NYHA CHF (pojemność wyrzutowa lewej komory ≤ 35%) podano 3 infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. lub placebo przez okres 6 tygodni. Do 38 tygodnia zmarło 9 ze 101 pacjentów leczonych infliksymabem (2 otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc. i 7 otrzymujących dawkę 10 mg/kg mc.) w porównaniu do jednego zgonu, który nastąpił wśród 49 pacjentów z grupy placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek stwierdzono przypadki pogorszenia niewydolności serca u pacjentów przyjmujących infliksymab, u których występowały lub nie czynniki precypitujące. Istnieją również doniesienia o nowych przypadkach niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby serca w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów mieli mniej niż 50 lat.</p> <p><b>Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych</b></p> <p>W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących infliksymab obserwowano łagodne lub średnio nasilone zwiększenie aktywności AlAT i AspAT bez rozwoju w kierunku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zwiększenie aktywności AlAT ≥ 5 razy niż górna granica normy (patrz Tabela 2). Zwiększenie aktywności aminotransferaz (częściej AlAT niż AspAT) obserwowano u większej liczby pacjentów otrzymujących infliksymab niż grupy kontrolnej, zarówno w czasie stosowania infliksymabu w monoterapii, jak i w czasie stosowania w skojarzeniu z innymi związkami immunosupresyjnymi. W większości przypadków zaburzenia aktywności aminotransferaz były przemijające. Jednakże, u niewielkiej grupy pacjentów stwierdzono dłużej trwające zwiększenie aktywności. Można stwierdzić, że pacjenci, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, nie mieli objawów, a zaburzenia zmniejszyły się lub ustąpiły albo w czasie dalszego podawania infliksymabu albo po zaprzestaniu jego podawania lub modyfikacji leczenia skojarzonego. Po wprowadzeniu na rynek, u pacjentów otrzymujących infliksymab, obserwowano przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby.</p> <p><b>Przeciwciała przeciwdławne (ANA)/Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA)</b></p> <p>W wyniku obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych u około połowy pacjentów leczonych infliksymabem, u których na początku leczenia nie wykryto ANA, stwierdzono obecność tych przeciwciał w trakcie leczenia, w porównaniu do około jednej piątej pacjentów z grupy placebo. Przeciwciała przeciw dwuniciowemu dsDNA stwierdzono u około 17% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 0% pacjentów z grupy placebo. 57% pacjentów leczonych infliksymabem pozostało anty-ds DNA pozytywnych w czasie ostatniego oznaczenia. Jednakże doniesienia o występowaniu tocznia i zespołu toczniopodobnego nie zdarzają się często.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p><b>Pacjenci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów</b></p> <p>Inflixymab był oceniany w badaniu klinicznym obejmującym 120 pacjentów (zakres wieku 4-17 lat) z postacią aktywną młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów mimo stosowania metotreksatu. Pacjenci otrzymywali 3 lub 6 mg/kg mc. infliksymabu według schematu trzech dawek (odpowiednio w tygodniu 0, 2, 6 lub 14, 16, 20), po którym zastosowano leczenie podtrzymujące co 8 tygodni w połączeniu z metotreksatem.</p> <p><b>Reakcje związane z infuzją</b></p> <p>Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 35% pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących 3 mg/kg mc., w porównaniu z 17,5% pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. W grupie otrzymującej infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. u 4 z 60 pacjentów wystąpiła ciężka reakcja związana z infuzją i u 3 pacjentów zaobserwowano możliwą reakcję anafilaktyczną (z czego 2 przypadki należały do ciężkich reakcji związanych z</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Inflixymab (Remsima®)
	<p>infuzją). W grupie otrzymującej 6 mg/kg mc., u 2 spośród 57 pacjentów wystąpiła ciężka reakcja związana z infuzją, z czego u jednego mogła mieć charakter reakcji anafilaktycznej.</p> <p><i>Immunogenność</i></p> <p>Przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 38% pacjentów otrzymujących 3 mg/kg mc. w porównaniu z 12% pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. Miano przeciwciał było wyraźnie wyższe w przypadku stosowania 3 mg/kg mc. w porównaniu z 6 mg/kg mc.</p> <p><i>Zakażenia</i></p> <p>Zakażenia występowały u 68% (41/60) dzieci otrzymujących 3 mg/kg mc. w ciągu 52 tygodni, u 65% (37/57) dzieci otrzymujących infliksymab 6 mg/kg mc. w ciągu 38 tygodni i u 47% (28/60) dzieci otrzymujących placebo w ciągu 14 tygodni.</p> <p><i>Dzieci i młodzież chore na chorobę Crohna</i></p> <p>W badaniu klinicznym REACH (patrz punkt 5.1) stwierdzono częstsze występowanie niżej wymienionych zdarzeń niepożądanych u dzieci i młodzieży z chorobą Crohna, niż u dorosłych: niedokrwistość (10,7%), krew w stolcu (9,7%), leukopenia (8,7%), zaczerwienienie twarzy (8,7%), zakażenie wirusowe (7,8%), neutropenia (6,8%), złamanie kości (6,8%), zakażenie bakteryjne (5,8%) i reakcja alergiczna dróg oddechowych (5,8%). Pozostałe uwagi szczególne przedstawiono poniżej.</p> <p><i>Reakcje związane z infuzją</i></p> <p>W badaniu REACH, u 17,5% zrandomizowanych pacjentów wykazano jedną lub więcej reakcji związanych z infuzją. Nie stwierdzono ciężkich reakcji związanych z infuzją, a u 2 uczestników badania REACH wykazano niezaliczaną do ciężkich reakcję anafilaktyczną.</p> <p><i>Immunogenność</i></p> <p>U 3 (2,9%) badanych dzieci stwierdzono przeciwciała przeciw infliksymabowi.</p> <p><i>Zakażenia</i></p> <p>W badaniu klinicznym REACH zakażenia stwierdzono u 56,3% randomizowanych uczestników badania leczonych infliksymabem. Zakażenia stwierdzano częściej u pacjentów otrzymujących infuzje w odstępie 8 tygodni, niż u pacjentów otrzymujących infuzje w odstępie 12 tygodni (odpowiednio 73,6% i 38,0%), natomiast ciężkie zakażenia stwierdzono u 3 pacjentów w grupie z odstępami 8-tygodniowymi oraz u 4 pacjentów w grupie z odstępami 12-tygodniowymi w leczeniu podtrzymującym. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami było zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie gardła, a najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem był ropień. Zgłoszono 3 przypadki zapalenia płuc (w tym 1 ciężki) i 2 przypadki półpaśca (obydwa nie były ciężkie).</p> <p><i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży</i></p> <p>Działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (C0168T72) oraz u dorosłych (ACT 1 i ACT 2) były na ogół takie same. Najczęściej występującymi w badaniu C0168T72 działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, bóle brzucha, gorączka i bóle głowy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przy czym częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego była większa w grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni niż w grupie otrzymującej leczenie co 8 tygodni.</p> <p><i>Reakcje związane z infuzją dożylną</i></p> <p>Ogółem u 8 (13,3%) spośród 60 leczonych pacjentów wystąpiła co najmniej jedna reakcja na wlew, przy czym 4 z 22 przypadków (18,2%) stwierdzono w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni, a 3 z 23 przypadków (13,0%) stwierdzono w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni. Nie zgłoszono żadnych ciężkich reakcji na wlew. We wszystkich przypadkach reakcja na wlew miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.</p> <p><i>Immunogenność</i></p> <p>Do 54. tygodnia przeciwciała skierowane przeciwko infliksymabowi wykryto u 4 pacjentów (7,7%).</p> <p><i>Zakażenia</i></p> <p>W badaniu C0168T72 zakażenia zgłoszono u 31 (51,7%) spośród 60 leczonych pacjentów, a 22 uczestników (36,7%) wymagało zastosowania leków przeciwbakteryjnych podawanych drogą doustną lub pozajelitową. Odsetek pacjentów uczestniczących w badaniu C0168T72, u których stwierdzono zakażenie, był zbliżony do odsetka odnotowanego w badaniu dotyczącym leczenia choroby Crohna u dzieci i młodzieży (REACH), ale wyższy niż odsetek wykryty w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych (ACT 1 i ACT 2). Całkowita częstość występowania zakażeń w badaniu C0168T72 wyniosła 13/22 (59%) w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni, i 14/23 (60,9%) w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami w obrębie układu oddechowego były zakażenia górnych dróg oddechowych (7/60 [12%]) oraz zapalenie gardła (5/60 [8%]). Przypadki ciężkich zakażeń zgłoszono u 12% (7/60) wszystkich leczonych pacjentów. W tym badaniu więcej pacjentów liczyła grupa dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat niż grupa dzieci w wieku od 6 do 11 lat (45/60 [75,0%]) w porównaniu z 15/60 [25,0%]). Chociaż liczba pacjentów w</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Inflixymab (Remsima®)
	<p>każdej podgrupie jest zbyt mała, aby można było wyciągnąć jakiegokolwiek rozstrzygające wnioski dotyczące wpływu wieku na zdarzenia związane z bezpieczeństwem leczenia, w młodszej grupie wiekowej odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane i którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, był większy niż w starszej grupie wiekowej. Choć odsetek pacjentów z zakażeniami był również wysoki w młodszej grupie wiekowej, jeśli chodzi o ciężkie zakażenia, wskaźnik zachorowań był podobny w obu wyodrębnionych grupach wiekowych. Ogółem odsetek przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych i reakcji na wlew był zbliżony w grupie dzieci w wieku od 6 do 11 lat i w wieku od 12 do 17 lat.</p> <p><b>Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu</b></p> <p>Po wprowadzeniu do obrotu, w grupie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z inflixymabem w populacji dziecięcej zgłaszano spontanicznie między innymi: chłoniaki T-komórkowe wątroby i śledziona, przejściowe zaburzenia enzymów wątrobowych, zespoły toczniopodobne i obecność autoanticypali.</p> <p><b>Dodatkowe informacje dotyczące populacji szczególnych</b> <i>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</i></p> <p>W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych inflixymabem w skojarzeniu z metotreksatem (11,3%), niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (4,6%). W przypadku pacjentów leczonych samym metotreksatem częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 5,2% u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, zaś 2,7% wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat</p>
<p><b>Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Należy obliczyć dawkę i konieczną liczbę fiolek produktu leczniczego Remsima. Każda fiołka produktu leczniczego Remsima zawiera 100 mg inflixymabu. Należy określić całkowitą potrzebną objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima.</li> <li>W warunkach aseptycznych należy rozpuścić zawartość każdej fiołki z produktem leczniczym Remsima w 10 ml wody do wstrzykiwań, używając strzykawki wyposażonej w igłę o rozmiarze 21 (0,8 mm) lub mniejszym. Należy usunąć kapturek z fiołki i przetrzeć wierzch wacikiem zwilżonym 70% alkoholem. Igłę strzykawki należy wprowadzić przez środek gumowego korka do wnętrza fiołki i skierować strumień wody do wstrzykiwań na ściankę fiołki. Należy delikatnie wzruszyć roztwór przez obracanie fiołką, aby rozpuścić liofilizowany proszek. Należy unikać długiego i energicznego poruszania fiołką. <b>NIE WOLNO WSTRZAŚĆ FIOŁKI.</b> W czasie rozpuszczania może wystąpić pienienie. Roztwór po rozpuszczeniu należy pozostawić na 5 minut. Roztwór powinien być bezbarwny lub lekko żółty i wykazywać opalizację. Inflixymab jest białkiem, dlatego w roztworze może pojawić się kilka przezroczystych cząstek. Nie wolno stosować roztworu w przypadku stwierdzenia obecności nieprzejrzystych cząstek, przebarwienia roztworu lub występowania innych ciał obcych.</li> <li>Całą objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima należy rozcieńczyć w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji do objętości 250 ml. Nie należy rozcieńczać rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima przy użyciu żadnego innego rozpuszczalnika. Można to uzyskać przez pobranie z butelki lub worka zawierającego 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do infuzji objętości równej objętości rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima. Całą objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima należy powoli dodać do butelki lub worka do infuzji o pojemności 250 ml i delikatnie wymieszać.</li> <li>Roztwór do infuzji należy podawać przez okres nie krótszy niż zalecany czas infuzji. Zestaw do infuzji należy stosować wyłącznie z jałowym, apirogennym filtrem wiążącym niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 1,2 mikrometra lub mniej). Produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, a zatem zaleca się rozpoczęcie podawania roztworu do infuzji jak najszybciej, w ciągu 3 godzin po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu. Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu w warunkach aseptycznych roztwór produktu leczniczego Remsima może być zużyty w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C. Nie należy przechowywać niezużytej porcji roztworu do ponownego zastosowania.</li> <li>Produkt leczniczy Remsima powinien być przed podaniem skontrolowany wizualnie w celu wykrycia obecności cząstek lub przebarwienia. Roztworu nie należy używać w przypadku stwierdzenia widocznych, nieprzejrzystych cząstek, odbarwienia roztworu lub występowania ciał obcych.</li> <li>Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</li> </ol>
<p><b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b></p>	<p>Celltrion Healthcare Hungary Kft. 1051 Budapest Bajcsy-Zsilinszky út 12., 4. em. 410. Węgry</p>
<p><b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b></p>	<p>EU/1/13/853/001 EU/1/13/853/002 EU/1/13/853/003 EU/1/13/853/004 EU/1/13/853/005</p>
<p><b>Procedura rejestracyjna</b></p>	<p>Centralna (EMA)</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	Infliksymab (Remsima®)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	10 września 2013
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p><b>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</b></p> <p>Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p><b>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</b> Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> </ul> <p>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</p> <p>Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.</p> <p><b>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</b></p> <p>Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi program szkoleniowy w celu upewnienia się, że wszyscy lekarze, którzy będą przepisywać/stosować produkt leczniczy Remsima, zapoznali się z następującymi zagadnieniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzykiem zakażeń oportunistycznych i gruźlicy u (ang. TB, tuberculosis) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima.</li> <li>• Koniecznością oceny ryzyka wystąpienia u pacjenta gruźlicy przed zastosowaniem leczenia produktem leczniczym Remsima.</li> <li>• Ryzykiem wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (w tym wstrząsu anafilaktycznego) oraz reakcji nadwrażliwości typu późnego.</li> <li>• Ryzykiem rozwoju chłoniaka, czerniaka, raka z komórek Merkla i innych nowotworów złośliwych.</li> <li>• Ryzykiem wystąpienia rozsiajanego zakażenia BCG po podaniu szczepionki BCG u niemowląt w wieku do 6. miesiąca po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kartą Ostrzeżeń dla Pacjenta przyjmującego produkt leczniczy Remsima.</li> </ul> </li> </ul> <p>Należy dodatkowo zapoznać lekarzy przepisujących produkt leczniczy Remsima w leczeniu choroby Crohna u dzieci i młodzieży oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży z następującymi zagadnieniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dzieci może występować zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń. Szczepienia dzieci muszą być, stosowne do wieku.</li> </ul>

## 9.2. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMiT

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Infliksymab (Remsima®) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średnio ciężkiej aktywności. Analiza problemu decyzyjnego.
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	05-09-2018

### Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 11
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1, str. 13-15
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1, str. 14
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1.-2.3; str. 13-21
<b>2.1.2. Etiologia i patogenezę</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2, str. 15-16
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2, str. 15-16
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3, str. 16-21
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3, str. 16-21
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3, str. 16-21
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odciążenia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3, str. 16-21
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	

<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4, str. 21-25
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4, str. 21-25
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4, str. 21-25
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.4, str. 21-25
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4, str. 21-25
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.4, str. 21-25
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5, str. 25-30
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5, str. 25-30
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5, str. 25-30
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5, str. 25-30
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6, str. 30-36
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6, str. 30-36
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6, str. 30-36
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6, str. 30-36
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2., str. 12-13
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2., str. 12-13
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2., str. 12-13
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2., str. 12-13
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5, str. 27
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 48-49 i/lub rozdz. 9.1, str. 65-79
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 48-49 i/lub rozdz. 9.1, str. 65-79
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu</i>	Tak, rozdz. 3, str. 48-49 i/lub rozdz.



<i>produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	9.1, str. 65-79
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 48-49 i/lub rozdz. 9.1, str. 65-79
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2.8, str. 41-47
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 48-49 i/lub rozdz. 9.1, str. 65-79
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 48-49 i/lub rozdz. 9.1, str. 65-79
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak; rozdz. 2, str. 12-13
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.7, str. 36-41
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.7, str. 36-41
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2.7, str. 36-41
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 53-59
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4, str. 49-52
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4, str. 49-52
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 4, str. 49-52
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4, str. 49-52
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b></li> <li>• <i>rejstry?</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 4, str. 49-52
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4, str. 49-52
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4, str. 49-52
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 52
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 52 oraz rozdz. 2.3, str. 16-21

<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 52 oraz rozdz. 2.3, str. 16-21
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 52 oraz rozdz. 2.3, str. 16-21
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 52 oraz rozdz. 2.3, str. 16-21
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 52 oraz rozdz. 2.3, str. 16-21