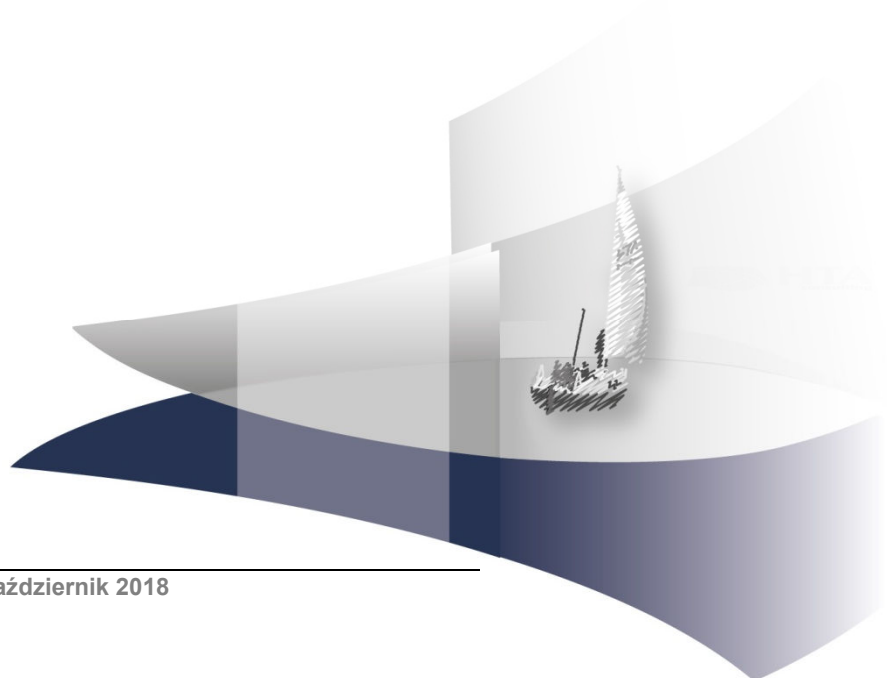


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

USTEKINUMAB (STELARA®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	8
2.1. Definicja	8
2.2. Klasyfikacja	8
2.3. Epidemiologia.....	9
2.3.1. Hospitalizacje.....	11
2.4. Etiologia i patogenez.....	11
2.5. Obraz choroby.....	13
2.5.1. Przebieg choroby	13
2.5.2. Objawy	14
2.5.3. Powikłania i rokowanie.....	15
2.5.4. Wpływ na jakość życia i funkcjonowanie.....	16
2.6. Rozpoznanie	16
2.7. Ocena aktywności choroby	18
2.8. Leczenie	20
2.8.1. Metody terapii	20
2.8.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	24
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	29
3.1. Wytyczne polskie	29
3.2. Wytyczne zagraniczne	31
4. REJESTRACJA I FINANSOWANIE	40
4.1. Status rejestracyjny poszczególnych opcji terapeutycznych	40
4.2. Refundacja poszczególnych opcji terapeutycznych	44
4.3. Rekomendacje finansowe	48
5. AKTUALNA PRAKTYKA LECZENIA	52
6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW.....	55
6.1. Ustekinumab	55
6.2. Adalimumab	60
6.3. Infliksymab	64
6.4. Najlepsza terapia wspomagająca (BSC)	69

7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	75
8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	77
8.1. Populacja docelowa	77
8.2. Interwencja.....	77
8.3. Komparatory.....	77
8.4. Punkty końcowe	79
8.5. Metodyka badań.....	80
9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	81
9.1. Analiza kliniczna.....	81
9.1. Analiza ekonomiczna	81
9.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	82
10. BIBLIOGRAFIA	84
11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	92
ANEKS A.....	94
A.1. Rekomendacje agencji HTA	94
A.2. Przeszukanie badań dla INF	97

INDEKS SKRÓTÓW

ADA	Adalimumab
Anty-TNFα	Inhibitor czynnika martwicy nowotworów (<i>Tumor necrosis factor</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDAI	Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (<i>Crohn's Disease Activity Index</i>)
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
INF	Infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)

OB	Okres obserwacji
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PICO	Akromim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PL	Program Lekowy
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	Ustekinumab
WED	Wedolizumab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

1. WSTĘP

Celem analizy problemu decyzyjnego było zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ustekinumabu (Stelara®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 preparatem z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*, anty-TNF α) lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego ustekinumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania ustekinumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. analizę aktualnej praktyki klinicznej w terapii ChLC,
6. wstępną analizę kliniczną obejmującą identyfikację dowodów naukowych dla ustekinumabu oraz potencjalnych komparatorów,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać ustekinumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie ustekinumabu ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC, ang. *Crohn's disease*) jest zaliczana do nieswoistych chorób zapalnych jelit. To ogniskowe, pełnościenne, przeważnie ziarniniakowe zapalenie przewodu pokarmowego, mogące obejmować jedną lub więcej warstw ściany oraz dowolny odcinek przewodu pokarmowego. Najczęściej zlokalizowane jest w końcowym odcinku jelita cienkiego (jelito kręte) lub na początku jelita grubego (obszar krętniczo-kątniczy). [1–8]

W ramach Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD–10) ChLC określana jest jako odcinkowe zapalenie jelit z kodem K50. W ramach powyższej klasyfikacji wyodrębniono:

- ChLC jelita cienkiego (K50.0): odcinkowe zmiany w dwunastnicy, jelicie krętym (również dotyczy odcinka końcowego) oraz w jelicie czczym,
- ChLC jelita grubego (K50.1): dotyczy obszarów jelita krętego, okrężnicy (zarówno odcinkowe i ziarniniakowe) oraz prostnicy,
- inne postacie ChLC (K50.8),
- nieokreślona postać ChLC (K50.9). [9]

2.2. Klasyfikacja

Na przestrzeni lat opracowano różne sposoby klasyfikacji ChLC. Początkowo do charakterystyki pacjentów stosowano klasyfikację wiedeńską z 1998 roku, następnie w 2005 roku na Światowym Kongresie Gastroenterologii w Montrealu przyjęto klasyfikację opartą na trzech kryteriach obejmujących wiek pacjenta, lokalizację zmian oraz przebieg choroby. [10–13] Obecnie najczęściej stosuje się klasyfikację paryską, która dodatkowo obejmuje obecność zmian w jelicie cienkim (Tabela 1). [12, 13]

Tabela 1.
Klasyfikacje ChLC (wiedeńska, montrealaska, paryska) [10–13]

Zmienna	Wiedeń (1998 rok)	Montreal (2005 rok)	Paryż (2011 rok)		
Wiek w chwili rozpoznania (A)	A1	≤40 r.ż.	≤16 r.ż.	A1a	0<10 r.ż.
				A1b	10–17 r.ż.
	A2	>40 r.ż.	17–40 r.ż.	17–40 r.ż.	
	A3	ND	>40 r.ż.	>40 r.ż.	

Zmienna	Wiedeń (1998 rok)	Montreal (2005 rok)	Paryż (2011 rok)		
L1	Jelito kręte	Jelito kręte	1/3 dystalna część odcinka jelita krętego		
L2	Okrężnica	Okrężnica	Okrężnica		
L3	Jelito kręte i okrężnica	Jelito kręte i okrężnica	Jelito kręte i okrężnica		
Lokalizacja (L)	L4	Górny odcinek przewodu pokarmowego	Izolowany górny odcinek przewodu pokarmowego ^a	L4A	Górny odcinek przewodu pokarmowego do więzadła Treitza ^a
				L4B	Jelito cienkie pomiędzy więzadłem Treitza proksymalnie a 1/3 dystalną częścią odcinka jelita krętego ^a
Przebieg (B)	B1	Bez zwężeń i przetok	Bez zwężeń i przetok	Bez zwężeń i przetok	
	B2	Ze zwężeniami	Ze zwężeniami	Ze zwężeniami	
	B3	Z przetokami	Z przetokami	Z przetokami	
	B2B3	ND	ND	Ze zwężeniami i przetokami równocześnie lub niezależnie od siebie	
Wzrost (G)	G0	ND	ND	Brak objawów opóźnienia wzrostu	
	G1			Opóźniony wzrost	

ND – nie dotyczy

a) W klasyfikacji montrealskiej i paryskiej L4, L4A/B może wystąpić z L1-L3.

b) W klasyfikacji montrealskiej i paryskiej dodatkowe zmiany około odbytowe (p) z B1–B3 oraz B2B3.

2.3. Epidemiologia

Dane światowe

Ogólnoswiatowe dane epidemiologiczne wskazują na duże zróżnicowanie zapadalności i chorobowości ChLC związane z m.in. miejscem zamieszkania, płcią i wiekiem. Najwyższa wartość wskaźnika zapadalności i chorobowości występuje w krajach wysokorozwiniętych Europy i Ameryki Północnej. [14–21] ChLC jest z kolei mniej rozpowszechniona w Azji, Afryce oraz Ameryce Południowej. [15, 17, 22] Jednakże od lat 90. ubiegłego wieku obserwuje się stały wzrost zapadalności w regionach o dotychczasowym mniejszym poziomie zapadalności, podczas gdy w regionach charakteryzujących się dużą zapadalnością częstość występowania choroby pozostaje na stałym poziomie. [23] Główną przyczyną obserwowanych zmian jest rozwój socjoekonomiczny społeczeństwa krajów rozwijających. Ponadto zapadalność na ChLC jest wyższa wśród osób mieszkających na obszarach miejskich, a także wśród średniej i wyższej klasy społecznej. [16, 18, 24] Zapadalność na ChLC w populacji kobiet jest 1,1–1,8 razy wyższa, niż w populacji mężczyzn. Obserwuje się dwa szczyty zachorowań na ChLC: pierwszy przypada między 15–30 rokiem życia, a drugi pomiędzy 60–70 rokiem życia. [16, 25]

Dane europejskie

Zapadalność w Europie wynosi od 0,5 do 11,4 przypadków na 100 000 ludności rocznie, a chorobowość zawiera się w przedziale 1,5–322 na 100 000 ludności (Tabela 2). Największą zapadalność obserwuje

się w Europie Północnej i Europie Zachodniej, a najniższą w Europie Środkowo-Wschodniej i Europie Południowej. W regionach charakteryzujących się wysoką zapadalnością pozostaje ona na niezmiennym poziomie. [16] W ostatnich latach obserwuje się wzrost zapadalności w krajach o dotychczas niskich wskaźnikach epidemiologicznych (Europa Środkowo-Wschodnia), co związane jest z systematycznym rozwojem społeczno-gospodarczym w tych regionach. [19, 20, 26] Wyższa zapadalność występuje w populacji kobiet niż w populacji mężczyzn, natomiast średni wiek w chwili rozpoznania choroby przypada na około 30 rok życia. [17, 26, 27]

Tabela 2.
Zapadalność i chorobowość ChLC w Europie

Zmienna	Liczba przypadków ChLC/100 000 osób	Źródło
Chorobowość w Europie	1,5–213	[20, 28]
	322	[16, 21, 24, 29]
	<10–150	[17]
Zapadalność w Europie	1–11,4/rok	[30]
	12,7/rok	[16, 21, 24, 29]
	5,6/rok Region północny – 7,0/rok Region południowy – 3,9/rok	[16]
	0,5–10,6/rok Europa północna – 6,3/rok Europa południowa – 3,6/rok	[20]
	5/rok	[14]
Zapadalność w krajach UE	5/rok	[14]

Polska

Dokładną ocenę sytuacji epidemiologicznej ChLC w Polsce utrudnia brak pełnych i aktualnych danych. [30] Zgodnie z opisywaną powyżej tendencją zapadalność w Polsce jest wprawdzie niższa niż w krajach Zachodniej i Północnej Europy, aczkolwiek na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się tendencję wzrostową. Szacuje się, że obecnie w Polsce na ChLC choruje od około 10 tys. do 15 tys. osób. [23] W Krajowym Rejestrze ChLC dotychczas zarejestrowano 6324 chorych z 95 różnych ośrodków (stan na dzień 24 września 2018 roku), przy czym prawdopodobnie nie obejmuje on wszystkich chorych z ChLC. [31]

Badania epidemiologiczne prowadzone w ramach Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego (NIZP) w latach 1991–1996 oraz 2003–2007 wskazują, że pierwszy szczyt zachorowań występuje pomiędzy drugą i czwartą dekadą życia (20–39 rok życia), natomiast drugi przypada na okres pomiędzy 60-70 rokiem życia. [29, 30, 32]

Tabela 3.
Wskaźniki epidemiologiczne występowania ChLC w Polsce

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba chorych zarejestrowanych w Krajowym Rejestrze ChLC w Polsce	6324 ^a	Krajowy Rejestr ChLC w Polsce [31]
Szacowana liczba chorych w Polsce	32 049 ^b (2013 rok)	Rencz 2015 [33]
	10–15 tys. (stan na marzec 2017)	Elitarni. Ogólnopolski program edukacyjny dot. Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit [23]
	15 tys.	Łodyga 2012 [7]
	12 863 (lata 2008–2010)	Samoliński 2015 [34]
Zapadalność ChLC	4,2 /100 000 osób/rok (2007 rok)	Atlas, Wejman i Bartnik 2011 [12]
Leczeni z powodu ChLC w Polsce	Okolo 13 tys. osób (0,03% populacji Polski)	Raport, Łaszewska 2014 [35]

a) Stan na dzień 24.09.2018.

b) Szacowana wartość z uwzględnieniem osób ≥ 15 roku życia.

c) Niepowtarzalne numery PESEL; u pacjentów w danym roku mogły być zastosowane obie substancje.

2.3.1. Hospitalizacje

ChLC często wiąże się z hospitalizacjami, a czasem również z koniecznością przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) za lata 2014, 2015 i 2017 (niska liczba hospitalizacji w 2016 roku może być spowodowana brakiem kompletnych dla pacjentów powyżej 65 r.ż.) wskazują na wzrost liczby hospitalizacji i zabiegów z powodu ChLC (Tabela 4). [36–41] Potwierdzają to również dane zgromadzone przez NIZP, według których w Polsce na przełomie XX i XXI wieku obserwowano niespełna 3-krotny wzrost wskaźnika hospitalizacji. W latach 1991–1996 oszacowano 3,53 przypadków na 100 000 osób, by po około dekadzie (lata 2003-2007) wzrosnąć do 9,35 przypadków na 100 000 osób. [29] Wysoki współczynnik hospitalizacji występuje wśród osób młodych, a niski wśród osób w podeszłym wieku. [20] Według raportu opracowanego przez prof. Grażynę Rydzewską w 2016 roku w przypadku 30% chorych z ChLC wystąpiła konieczność wykonania przynajmniej jednego zabiegu operacyjnego związanego z chorobą. Leczeni operacyjnie byli częściej mężczyźni niż kobiety. Ponad 67% chorych było hospitalizowanych od 2 do 50 razy. [28]

Tabela 4
Liczba hospitalizowanych pacjentów z powodu ChLC w latach 2014–2015

Rok	K50.0 – choroba Crohna jelita cienkiego	K50.1 – choroba Crohna jelita grubego	K50.8 – inne postacie choroby Crohna	K50.9 – choroba Crohna, nieokreślona	Razem	Źródło
F51 – kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit						
2014	75	22	22	57	176	[36]
2015	18	17	9	19	63	[39]
2016	15	18	7	13	53	[42]
2017	7	9	10	11	37	[43]

Rok	K50.0 – choroba Crohna jelita cienkiego	K50.1 – choroba Crohna jelita grubego	K50.8 – inne postaci choroby Crohna	K50.9 – choroba Crohna, nieokreślona	Razem	Źródło
F52 – Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit						
2014	126	114	105	161	506	[37]
2015	71	68	68	90	297	[40]
2016	78	64	91	111	344	[44]
2017	80	75	72	160	387	[45]
F58 – Choroby zapalne jelit						
2014	1067	769	1929	3183	6948	[38]
2015	1036	705	2190	4048	7979	[41]
2016	412*	346*	1261*	2169	4188	[46, 47]
2017	812*	728*	2442*	3947	7929	[48, 49]
Razem F51 + F52 + F58						
2014	1268	905	2056	3401	7630	ND
2015	1125	790	2267	4157	8339	ND
2016	505	428	1359	2342	4585	ND
2017	899	812	2524	4118	8353	ND

*Dostępne dane tylko dla pacjentów poniżej 66 r.ż.

2.4. Etiologia i patogenezą

Pierwotna przyczyna ChLC nie została w pełni poznana. [3, 7, 19] Uważa się, że ChLC to przewlekła choroba wieloczynnikowa [22], której mechanizm rozwoju uwzględnia współdziałanie czynników genetycznych, środowiskowych i immunologicznych. [7, 11, 30] U pacjentów z genetyczną predyspozycją, pod wpływem czynników środowiskowych, może dojść do rozwoju procesu zapalnego. [2, 19]

Czynniki genetyczne

Podłoże genetyczne ma duże znaczenie w etiologii ChLC. Osobniczą podatność na zachorowanie warunkuje mutacja genu białka NOD2/CARD15 (ang. *nucleotide oligomerization domain/caspase recruitment domain family*) położonego na chromosomie 16. Gen NOD2/CARD15 należy do rodziny NOD1/APAF1 i odpowiada za aktywację makrofagów w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne. Wcześniejszy początek choroby, jej lokalizacja w końcowym odcinku jelita krętego oraz tendencja do tworzenia zwężeń jelita związana jest z mutacją tego genu. [11] W przypadku wystąpienia dwóch alleli zmutowanego genu ryzyko wystąpienia procesu zapalnego zwiększa się od 20 do 40 razy. [3, 5, 11, 16]

Czynniki immunologiczne

W etiologii ChLC duże znaczenie przypisuje się również czynnikom immunologicznym. Podatność na zachorowanie związana jest z upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej na drobnoustroje wewnętrzne. Najczęściej wykrywanymi przeciwciałami charakterystycznymi dla ChLC są przeciwciała przeciwko *Saccharomyces cerevisiae*. [11, 30]

W rozwoju choroby ważną rolę odgrywają komórki układu odpornościowego – limfocyty Th CD+ (głównie Th1), które w stanie pobudzenia wytwarzają cytokiny prozapalne (IL-12, IL-15, TNF α i INF γ), stymulujące komórki wytwarzające czynniki zapalne do uwolnienia niespecyficznych substancji uszkodzających jelito (kwas arachidowy, metabolity, proteazy, wolne rodniki). Wzrost ilości cytokin powoduje zmniejszenie apoptozy limfocytów T, co oznacza utratę odpowiedzi immunologicznej oraz podtrzymanie procesu zapalnego w ścianie jelit. [11, 16, 50]

Czynniki środowiskowe

Oprócz uwarunkowań genetycznych i immunologicznych w patogenezie ChLC odgrywają rolę także czynniki środowiskowe mające wpływ na rozwój lub zaostrzenie choroby. [11] Do najważniejszych zalicza się palenie papierosów oraz infekcje bakteryjne i wirusowe przewodu pokarmowego. [2, 22, 50] Nieodpowiednia dieta (typu *fast food*), zanieczyszczenia chemiczne powietrza oraz długotrwała antybiotykoterapia również zwiększają ryzyko zachorowania na ChLC. [19] Stres nie wpływa wprawdzie na ryzyko zachorowania, ale powoduje pogorszenie przebiegu choroby. [5, 18] Wśród innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia ChLC wymienia się nieswoiste zapalenia jelit w rodzinie oraz przebyta operacja usunięcia wyrostka robaczkowego oraz słabo rozwinięty układ odpornościowy w okresie okołoporodowym i poporodowym. [2, 22]

2.5. Obraz choroby

2.5.1. Przebieg choroby

ChLC to przewlekła choroba zapalna z okresami zaostrzeń i remisji. [11, 16, 28] Obraz kliniczny zależy od lokalizacji zmian, ponieważ proces zapalny może dotyczyć dowolnego odcinka przewodu pokarmowego począwszy od jamy ustnej po odbył (Tabela 5). Najczęściej choroba zlokalizowana jest w końcowym odcinku jelita krętego (łac. *ileitis terminalis*), jelicie cienkim i grubym (łac. *ileocolitis*) oraz w samym jelicie grubym. Zmiany w jamie ustnej, czy w górnej części przewodu pokarmowego występują rzadziej. [3, 11, 30, 51]

W przypadku jelita cienkiego i grubego zmiany zapalne mają charakter odcinkowy – chore fragmenty jelita przedzielane są zdrowymi odcinkami. [2, 11] Proces zapalny rozpoczyna się zaczerwienieniem i pogrubieniem błony śluzowej. [2] W następnym etapie dochodzi do nieregularnego obrzęku błony śluzowej, owrzodzeń (drobne i głębokie o dowolnym kształcie), a także pojawia się efekt brukowania

z poprzecznymi i podłużnymi owrzodzeniami błony śluzowej jelita. [11] Postępujący proces zapalny z czasem obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, powodując jej zniszczenie i zwłóknienie, a także powstawanie przetok i zwężeń [3]. Zmiany zapalne mogą mieć charakter ziarniniakowy. [8]

Klasyczna postać choroby z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego rozpoczyna się niepostrzeżenie. Przypadki ostrego przebiegu ChLC, przypominające objawami zapalenie wyrostka robaczkowego są rzadkie. [3, 11]

Charakterystyczne dla ChLC jest samoistne powstawanie przetok w miejscu ogniska chorobowego. Przetoka to patologiczne połączenie pomiędzy narządami wewnętrznymi (przetoki wewnętrzne) lub narządami wewnętrznymi i skórą (przetoki zewnętrzne). Powstawaniu przetok towarzyszy zwężenie jelita oraz zwiększenie nacieku zapalnego jelita [3, 11], mogą też wystąpić biegunka, ból brzucha, niedrożność jelit oraz nocne poty. [5, 19]

Tabela 5.
Częstość występowania ChLC w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego

Odcinek układu pokarmowego	Odsetek osób ze zmianami patologicznymi	Źródło
Jama ustna	5–20%	[8]
Górny odcinek przewodu pokarmowego	Do 13%	[7]
Jelito cienkie	20–30%	[7]
Końcowy odcinek jelita krętego	40–50%	[3, 11]
Jelito cienkie i grube	30–40%	[3, 11]
Jelito grube	20%	[3, 11]

2.5.2. Objawy

Do ogólnych, nieswoistych objawów ChLC należą uczucie dyskomfortu, osłabienie organizmu, gorączka o nieznanym przyczynie (u 30% chorych) oraz utrata masy ciała spowodowana utratą apetytu. [2, 3, 5] Bardziej swoiste objawy ChLC zależą od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym (Tabela 6). [11]

Tabela 6.
Objawy i obraz ChLC w zależności od lokalizacji zmian [2, 3, 8, 11]

Odcinek przewodu pokarmowego	Objawy ChLC
Część ustno-twarzowa	Rozlany obrzęk warg, policzków i dziąseł, owrzodzenie warg z/lub bez zapalenia kącików warg oraz pęknięcia warg w linii środkowej. Ból jamy ustnej i dziąseł, zapalenie dziąseł, owrzodzenia aftopodobne (głębokie, linijne, otoczone hiperplastycznym brzegiem).
Przełyk	Obrzęk i zaczerwienienie śluzówki, nieregularne zgrubienia, owrzodzenia, obraz „brukowanej” śluzówki, nadżerki prowadzące do zwężenia przełyku (odcinek dłuższy >1cm), ból przy przełykaniu (odynofagia), zaburzone połykanie (dysfagia), pieczenie przełyku, ból zamostkowy, wymioty.

Odcinek przewodu pokarmowego	Objawy ChLC
Żołądek i dwunastnica	Ból brzucha, wymioty, zaczerwienienia, nadżerki i owrzodzenia błony śluzowej. W żołądku zmiany najczęściej dotyczą dystalnej części, rzadziej trzonu, a w dwunastnicy opuszki i części zstępującej.
Jelito cienkie	Bóle brzucha i biegunka, domieszka krwi w stolcu rzadko, smoliste stolce, gorączka, guz w prawym kwadracie. Rozległe zajęcie jelita cienkiego: nasilona biegunka o charakterze tłuszczowym, niedokrwistość, hipoproteinememia, awitaminoza i zaburzenia elektrolitowe, obrzęki u chorych z hypoalbuminemią.
Końcowy odcinek jelita krętego	Niedokrwistość, gorączka, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym, guz w prawym kwadracie, ból brzucha, biegunka, smoliste stolce.
Jelito grube	Ból brzucha, biegunka.
Okolica odbytu	Owzrodczenia, szczeliny, ropnie i przetoka okołodbytnicza

2.5.3. Powikłania i rokowanie

ChLC związana jest z ryzykiem wystąpienia zarówno powikłań jelitowych jak i pozajelitowych. Głównymi powikłaniami jelitowymi związanymi z chorobą są przetoki, ropnie oraz zwężenia:

- Przetoki występują u 20–40% chorych, w tym u 7% chorych przetoki pierwotne są wskazaniem do operacji.
- Ropnie mogą rozwijać się śródtrzewnowo, międzypętlowo, śródkręzkowo i pozaotrzewnowo. Występują u 25% chorych. W przebiegu ChLC najczęściej pojawiają się w prawym dole biodrowym oraz w okolicy okołodbytowej.
- Zwężenie jelita powodujące jego niedrożność występuje u ok. 50% chorych z zajęciem jelita cienkiego oraz u 17% chorych z ChLC zlokalizowaną w jelicie grubym. Ostra niedrożność jelit występuje rzadko. [7, 12]

Powikłania pozajelitowe (20–30% przypadków) dotyczą najczęściej:

- układu kostnego (osteopenia, osteoporoza),
- układu krążenia (zakrzepica żylna, zatory),
- wątroby (stłuszczenie wątroby, rak wątroby),
- stawów (zapalenie stawów),
- skóry (rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry),
- oczu (zapalenie spojówek, zapalenie tęczówki). [5, 7, 11]

Ponadto w przebiegu ChLC występuje zwiększone ryzyko kamicy moczowej (10% przypadków) i kamicy żółciowej (30% chorych z ChLC jelita krętego). W ciężkim rzucie choroby może pojawić się pałeczkowatość palców. [11]

W ciągu 10 lat trwania ChLC, 60% chorych będzie musiało przejść przynajmniej jedną operację, która daje szansę na uzyskanie remisji. Jednakże, co drugi chory leczony chirurgicznie będzie wymagać reoperacji. [3, 11] Ryzyko kolejnego zabiegu wzrasta o 20% w ciągu 5 lat. [8] Najczęstsze powikłania po leczeniu chirurgicznym to powikłania septyczne, biegunka i powikłania metaboliczne. [12]

Jak wspomniano powyżej, ChLC to przewlekła choroba z okresami remisji i nawrotu. [11] Ogólne rokowanie pacjentów z ChLC oraz spadek współczynnika śmiertelności zależy od doboru odpowiedniej terapii medycznej, jak i chirurgicznej. Wskaźniki prognostyczne wpływające na skrócenie długości życia to płeć żeńska, długie okresy choroby i lokalizacja choroby (za szczególnie zły czynnik prognostyczny uważana jest lokalizacja okołoodbytnicza choroby). [16, 52]

2.5.4. Wpływ na jakość życia i funkcjonowanie

ChLC jest uznawana za chorobę nieuleczalną, wpływającą na jakość życia pacjentów oraz ich zdrowie psychiczne i fizyczne. [3, 22] Chory pacjent odczuwa niepokój, depresję oraz trudności w radzeniu sobie wywołane świadomością konieczności przewlekłego leczenia. Rozwój negatywnych zachowań i emocji istotnie wpływa na pogorszenie stanu klinicznego chorego. Zmiany w wyglądzie zewnętrznym, odczucie bólu, pogorszenie stanu psychicznego są przyczyną niskiej jakości życia chorych. [16, 53] Pomimo, że w wielu przypadkach uzyskuje się okresową lub stałą remisję to niekiedy objawy choroby występują stale powodując istotne upośledzenie funkcjonowania. [3, 11] Choroba jest poważnym problemem nie tylko dla pacjenta, ale również jego najbliższego otoczenia. Ogólne złe samopoczucie (m.in. biegunka) oraz bolesne objawy choroby (głównie bóle brzucha) wpływają negatywnie na funkcjonowanie chorych i pełnione przez nich role społeczne. [8, 53].

Konsekwencje ChLC dotyczą zarówno samego chorego jak i całe społeczeństwo oraz gospodarkę. Pacjent ponosi koszty medyczne choroby (koszty leków, koszty odpłatnych konsultacji medycznych, koszty badań diagnostycznych, koszty konsultacji terapeutycznych). Średnie koszty medyczne polskiego pacjenta z ChLC wynoszą 467 zł na miesiąc, przy czym widoczne jest ich uzależnienie od nasilenia choroby (w grupie pacjentów z CDAI >220 koszty te szacowane są nawet na 658 zł). Poza kosztami medycznymi, pacjent z ChLC ponosi koszty niemedyczne wśród których wymieniane są koszty dojazdów, koszty związane z zachowywaniem odpowiedniej diety, koszty kosmetyków i wyrobów higienicznych, opieka nad dzieckiem oraz dodatkowa opieka (pomoc domowa). Średnie miesięczne koszty niemedyczne pacjenta z ChLC wynoszą 462 zł i analogicznie jak w przypadku kosztów medycznych uzależnione są od nasilenia choroby (w grupie pacjentów z CDAI >220 wynoszą nawet 658 zł). [54] Z punktu widzenia gospodarki, ChLC wpływa na koszty poprzez zmniejszenie produktywności w wyniku choroby oraz na utracone dochody pacjenta (np. otrzymywanie 80% wynagrodzenia w czasie zwolnienia lekarskiego, otrzymywanie w przypadku renty relatywnie mniejszego zasiłku w porównaniu z wcześniej otrzymywanym wynagrodzeniem). Wysokość kosztów pośrednich, podobnie jak w przypadku kosztów ponoszonych przez samego pacjenta z ChLC uzależniona jest od stopnia nasilenia choroby. Ogółem wynoszą one 1769 zł, a w przypadku chorych z CDAI >220 średniomiesięczne koszty obniżonej produktywności wynoszą dwa razy więcej (3419 zł, **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). [54]

Według dostępnych danych ZUS, w 2017 roku wydano 9607 zwolnień lekarskich co przełożyło się łącznie na 128 496 dni absencji chorobowej. W 2017 roku ChLC była powodem 56 pierwszorazowych orzeczeń lekarskich i 269 ponownych orzeczeń lekarskich dla celów rentowych. [54, 55]

2.6. Rozpoznanie

Diagnostyka ChLC jest trudna, ponieważ nie ma obecnie jednego badania rozstrzygającego o rozpoznaniu choroby [2], dlatego maksymalny czas od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia diagnozy może wynosić nawet 5 lat. [28] W 15% przypadków w momencie rozpoznania stwierdza się obecność powikłań charakterystycznych dla ChLC, takich jak: zwężenia, ropnie i przetoki. Często wyniki badań dodatkowych są niejednoznaczne, a typowym objawem klinicznym towarzyszą dolegliwości nieswoiste. [7] W takich sytuacjach ustalenie diagnozy wymaga połączenia objawów klinicznych z wynikami badań laboratoryjnych, radiologicznych, endoskopowych oraz histopatologicznych. [2, 3]

Wywiad lekarski i badanie fizykalne

W wywiadzie lekarz powinien ustalić, czy występowały przypadki ChLC w rodzinie, czy pacjent pali papierosy, kiedy wystąpiły objawy, czy przyjmowano lub w dalszym ciągu przyjmuje się leki (antybiotyki, NLPZ, leki przeciwbólowe, leki przeciwzapalne), czy pacjent przeszedł operację usunięcia wyrostka robaczkowego. Badanie ogólne uwzględniające ogólny stan zdrowia chorego, wyczuwalne guzowatości, pomiar tętna, ciśnienia tętniczego, BMI, temperatury ciała, tkliwość i wzdęcie brzucha, badanie *per rectum* i badanie krocza. [2]

Badania pomocnicze

- badania laboratoryjne (pełna morfologia krwi, białko ostrej fazy, poziom kalprotektyny w kale),
- kontrastowe badania radiologiczne,
- ultrasonografię (USG),
- tomografię komputerową (TK),
- rezonans magnetyczny (MR),
- endoskopie (rektoskopia, kolonoskopia, endoskopia kapsułkowa),
- badanie histologiczne wycinka błony śluzowej,
- oraz badanie mikrobiologiczne stolca w kierunku zakażenia *Clostridium difficile*.

Diagnoza nie może opierać się na samodzielnym wyniku badania radiologicznego – badanie to powinno uzupełniać wynik badań endoskopowych. Rutynowe badania laboratoryjne służą natomiast jedynie do oceny aktywności procesu chorobowego oraz wykrycia poziomu niedoborów w organizmie – przykładowo podwyższony wynik badania białka ostrej fazy (CRP) i OB świadczą o trwającym procesie zapalnym. [2, 11]

Rozpoznanie różnicowe

Diagnostyka różnicowa zależy od lokalizacji choroby w przewodzie pokarmowym. ChLC jelita krętego wymaga różnicowania przede wszystkim z gruźlicą jelit oraz ostrym zapaleniem jelita krętego.

Natomiast ChLC okrężnicy wymaga rozróżnienia od wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), niedokrwiennego zapalenia jelita grubego oraz raka okrężnicy. [3, 11]

Szczególną uwagę należy zwrócić na objawy towarzyszące WZJG, które są podobne jak w przypadku pacjentów cierpiących na ChLC jelita grubego (Tabela 7). W ChLC zmiany zapalne mają charakter odcinkowy i zazwyczaj obejmują całą grubość ściany, podczas gdy w WZJG występują zmiany ciągle zlokalizowane w błonie śluzowej i podśluzowej. Ponadto zmiany w okolicy odbytu częściej dotyczą pacjentów z ChLC niż z WZJG. Ostatecznie rozróżnienie pomiędzy ChLC a WZJG opiera się na podstawie typowych objawów klinicznych, pozytywnego wyniku badań endoskopowych i obrazowych, wyników badań histopatologicznych oraz wykluczeniu innych chorób. [2, 11, 12, 51]

Tabela 7.
Różnicowanie ChLC i WZJG [3]

Element różnicujący	ChLC	WZJG
Krwawienie	Rzadko	Bardzo częste
Ból brzucha	Silny, częsty	Niezbyt nasilony
Wyczuwalny guz brzucha	Dość częsty	Bardzo rzadki
Przetoki	Znacznie częstsze	Bardzo rzadkie
Zajęcie odbytnicy	50%	95%
Zmiany około odbytowe	50–80%	5–18%
Polipy zapalne	Rzadsze	13–15%
<i>Megacolon toxicum</i>	Rzadsze	3–4%
Wolna perforacja	Rzadsza	2–3%
Zwężenie jelita	Częste	Rzadkie
p-ANCA**	Okolo 10%	Okolo 60%
ASCA***	Okolo 60%	Okolo 10%

bd – brak danych; pANCA – przeciwciała przeciwko okołodąrowemu antygenowi granulocytów; ASCA – przeciwciała przeciwko *Saccharomyces cerevisiae*

2.7. Ocena aktywności choroby

Do oceny nasilenia choroby najczęściej stosowany jest wskaźnik aktywności ChLC CDAI (ang. *Crohn's disease activity index*). [1, 11, 12, 51] Sposób obliczania i interpretacji wskaźnika opiera się na najważniejszych objawach klinicznych, wynikach badań laboratoryjnych i obecności powikłań (Tabela 8). [3] Łączna liczba punktów możliwych do uzyskania mieści się w przedziale od 0 do 600, a wyższa wartość wskaźnika oznacza większe nasilenie choroby (Tabela 9). [1] Zakres skali CDAI pozwala odróżnić aktywną postać choroby (>150 pkt.) od remisji (<150 pkt.). Ze względu na nasilenie objawów klinicznych skala wyróżnia chorobę o małej (150–220 pkt.), umiarkowanej (220–450 pkt.) i dużej aktywności (>450 pkt.). Odpowiedź kliniczna na zastosowaną terapię jest najczęściej definiowana jako spadek wskaźnika CDAI o przynajmniej 100 punktów lub jako spadek wartości wskaźnika CDAI o przynajmniej 70 punktów. [7, 51]

Tabela 8.
Kryteria oceny wskaźnika aktywności ChLC – CDAI [11, 12, 51]

Kryteria oceny	Punktacja	Mnożnik
Liczba luźnych lub płynnych stolców/tydz.	Wyn k (suma odpowiedzi z ostatnich 7 dni)	Suma x 2
Ból brzucha	0–brak, 1–niewielkie, 2–umiarkowane, 3–silne (suma odpowiedzi z ostatnich 7 dni)	Suma x 5
Ogólne samopoczucie	0–dobrze, 1–nieco pogorszone, 2–pogorszone, 3–złe, 4–bardzo złe (suma odpowiedzi z ostatnich 7 dni)	Suma x 7
Obecność powikłań	Po 1 pkt. za obecność każdego z powikłań ^a	Suma x 20
Stosowanie leków przeciwbiegunkowych	0–nie, 1–tak	Suma x 30
Guz w jamie brzusznej	0–brak, 2–wątpliwy, 5–pewny	Suma x 10
Deficyt hematokrytu	Wynik hematokrytu (deficyt: 47% u mężczyzn, 42% u kobiet)	Suma x 6
Zmniejszenie masy ciała (%) ^b	Wyn k (% poniżej masy należnej)	Suma x 1
Wskaźnik ChLC	X	Łącznie

CDAI – ang. *Crohn's Disease Activity Index*

a) Powikłania: ból brzucha lub zapalenie stawów, zapalenie tęczówki lub naczyńówki oka, obecność rumienia guzowatego, piodermia zgorzelinowa lub owrzodzenia aftowe, obecność szczelin, przetok lub ropni odbytu, obecność innych przetok, gorączka w ciągu ostatniego tygodnia

b) Masa ciała – % poniżej masy należnej, obliczany jako: $[1 - (\text{masa aktualna}/\text{masa należna})] \times 100$.

Tabela 9.
Skala oceny i interpretacji wskaźnika aktywności ChLC – CDAI

Punktacja [11, 12, 51]	Aktywność choroby [11, 12, 51]		Charakterystyka nasilenia choroby wg ECCO [56]
<150 pkt.	Remisja	x	<ul style="list-style-type: none"> • brak objawów choroby • chorzy z odpowiedzią kliniczną na zastosowane leczenie
150–220 pkt.	Aktywność mała	Łagodna	<ul style="list-style-type: none"> • chory je i pije • utrata masy ciała <10% • bez objawów niedrożności przewodu pokarmowego, gorączki, odwodnienia, • oporu i tkliwości brzucha • zazwyczaj zwiększone stężenie CRP
220–450 pkt.	Aktywność umiarkowana	Umiarkowana	<ul style="list-style-type: none"> • nieskuteczne leczenie łagodnej postaci choroby • sporadyczne wymioty • okresowa utrata masy ciała >10% • brak jawnej niedrożności przewodu pokarmowego • tkliwy opór w jamy brzusznej • zwiększone stężenie CRP
>450 pkt.	Aktywność wysoka	Ciężka	<ul style="list-style-type: none"> • wyniszczenie organizmu (BMI <18 kg/m²) • niedrożność lub ropień • objawy utrzymujące się pomimo intensywnego leczenia • znacznie zwiększone stężenie CRP

CDAI – ang. *Crohn's Disease Activity Index*; ECCO – ang. *European Crohn's and Colitis Organisation*

Ocenę aktywności choroby ChLC można przeprowadzić również na podstawie wskaźnika aktywności Harvey'a i Bradshaw'a (HBI, ang. *Harvey-Bradshaw Index*). Test uwzględnia pięć parametrów klinicznych: ogólne samopoczucie pacjenta, bóle brzucha, liczba luźnych stolców na dzień, guz zapalny w badaniu jamy brzusznej oraz powikłania pozajelitowe, do których zalicza się: ból stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, aftowe owrzodzenia, piodermia zgorzelinowa, szczeliny odbytu, nowa przetoka i ropień (Tabela 10). Zakres punktów zawierający się w przedziale 5–16 punktów

oznacza aktywną postać choroby (Tabela 11). Wynik powyżej 16 punktów oznacza ciężką postać choroby, a wynik poniżej 5 punktów oznacza remisję. [57, 58]

Tabela 10.
Kryteria oceny wskaźnika aktywności ChLC – HBI [57, 58]

Kryteria oceny	Opis	Punktacja
Ogólny stan zdrowia pacjenta	• Bardzo dobry	0
	• Nieznacznie słabszy	1
	• Słaby	2
	• Bardzo słaby	3
	• Wyjątkowo słaby	4
Ból brzucha	• Brak	0
	• Łagodny	1
	• Umiarkowany	2
	• Silny	3
Liczba luźnych stolców na dzień	• ND	1 punkt za każdy
Guz zapalny w badaniu jamy brzusznej	• Brak	0
	• Wątpliwy	1
	• Pewny	2
	• Pewny i wyczuwalny	3
Powikłania pozajelitowe	• Brak	0–8 (1 punkt za każde powikłanie)
	• Ból stawów	
	• Zapalenie błony naczyniowej oka	
	• Rumień guzowaty	
	• Aftowe owrzodzenia	
	• Piodermia zgorzelinowa	
	• Szczeliny odbytu	
	• Nowa przetoka	
• Ropień		

HBI – ang. *Harvey-Bradshaw index*; ND – nie dotyczy

Tabela 11.
Skala oceny i interpretacji wskaźnika aktywności ChLC – HBI [58]

Punktacja	Aktywność choroby	Postać choroby
<5 pkt.	Remisja	x
5–7 pkt.	Mała	Łagodna
8–16 pkt.	Umiarkowana	Umiarkowana
>16 pkt.	Wysoka	Ciężka

HBI – ang. *Harvey-Bradshaw Index*

2.8. Leczenie

2.8.1. Metody terapii

Aktualnie nie ma skutecznego sposobu całkowitego wyleczenia ChLC. Terapia powinna być ukierunkowana na ustąpienie objawów oraz długotrwałe utrzymanie remisji klinicznej i endoskopowej. Leczenie ma charakter przewlekły, opiera się na ograniczaniu procesu zapalnego, łagodzeniu przebiegu

zaostreń oraz zapobieganiu powikłaniom, takim jak przetoki, ropnie czy nowotwory złośliwe. Istnieją dwie strategie leczenia: *step-up* oraz *top-down*. Pierwsza zakłada, że w razie nieskuteczności pierwszej terapii możliwe jest stosowanie coraz bardziej agresywnego leczenia. Druga polega na wdrożeniu leczenia agresywnego od momentu diagnozy i w miarę ustępowania objawów dopuszcza powolne redukcowanie intensywności terapii. [2, 7, 17, 28, 30]

Postępowanie terapeutyczne zależy od lokalizacji zmian, nasilenia choroby i wystąpienia powikłań. Metody leczenia ChLC dzieli się na:

- zachowawcze nefarmakologiczne,
- zachowawcze farmakologiczne:
 - leczenie konwencjonalne (leki przeciwzapalne i immunosupresyjne),
 - antybiotykoterapię,
 - leczenie objawowe,
 - leczenie biologiczne,
- operacyjne. [3, 5, 17]

Terapia zachowawcza nefarmakologiczna

Leczenie zachowawcze nefarmakologiczne obejmuje zalecenia ogólne tj. leczenie niedoborów oraz leczenie żywieniowe dojelitowe lub pozajelitowe. Głównymi zaleceniami ogólnymi są:

- zaprzestanie palenia tytoniu,
- profilaktyka chorób infekcyjnych,
- unikanie stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ),
- ograniczenie nadmiernego stresu,
- uzupełnianie niedoborów elektrolitów,
- wyrównanie hipoalbuminemii i niedokrwistości,
- oraz wyrównanie niedoboru witaminy B12.

Ważną rolę w leczeniu ChLC odgrywa dieta, która niweluje powikłania, wspomaga leczenie aktywne, a w niektórych przypadkach prowadzi do remisji choroby. Przykładowo dieta uboga w tłuszcze zalecana jest przy nasilonej bieguncie. [3, 11]

Terapia zachowawcza farmakologiczna

Leki przeciwzapalne

Do leków przeciwzapalnych zalicza się glikokortykosteroidy (GKS) oraz aminosalicylany – pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna i mesalazyna).

GKS podawane są w zależności od postaci i aktywności choroby. W 25% przypadków rozwija się steroidozależność, co wymaga stałego podawania leku w celu podtrzymania remisji. W ChLC o umiarkowanej aktywności znalazł zastosowanie prednizolon (podanie doustne), natomiast w chorobie

o ciężkim przebiegu podaje się dożylnie hydrokortyzon lub metyloprednizolon. W łagodnym i umiarkowanym przebiegu choroby ze zmianami w obszarze krętnico-kątniczym zalecana jest doustna dawka budezonidu. [17] GKS są skuteczne w indukcji remisji, jednak nie powodują znaczącej redukcji zapalenia w obrazie endoskopowym. [17, 51] Długotrwałe stosowanie GKS prowadzi do wielu działań niepożądanych. [51]

Głównym wskazaniem do stosowania sulfasalazyny jest ChLC jelita grubego o łagodnym przebiegu. [3, 7, 11] Mesalazyna w zależności od czasu i pH ma zróżnicowane uwalnianie substancji czynnej, dlatego jest stosowana w leczeniu stanu zapalnego w jelicie cienkim i grubym. [51]

Leki immunosupresyjne

Głównymi lekami immunosupresyjnymi stosowanymi w terapii ChLC są analogi puryn (azatiopryna, merkaptopuryna) i metotreksat. Leki immunosupresyjne hamują niekorzystną odpowiedź układu odpornościowego. [30] Azatiopryna i merkaptopuryna hamują aktywację i proliferację limfocytów zmniejszając ilość wydzielanych cytokin oraz obniżają cytotoksyczność limfocytów T, NK oraz K. [8] Metotreksat podawany domięśniowo oraz analogi puryn (azatiopryna, merkaptopuryna) są stosowane, gdy leczenie innymi metodami jest nieskuteczne oraz w celu zmniejszenia dawki lub odstawienia GKS. [11] W przypadku nietolerancji lub oporności na azatioprynę w 70% przypadków skuteczny jest metotreksat. [8]

Antybiotyki

Antybiotykoterapia nie jest stosowana rutynowo w ChLC. [11] Wyjątek stanowi metronidazol oraz cyprofloksacyna i rifaksymina w monoterapii lub w skojarzeniu z metronidazolem wpływając korzystnie na zmiany w obszarze okołodbytowym. [3, 11]

Leczenie objawowe

W celu łagodzenia objawów choroby stosuje się leki przeciwbólowe (metamizol, tramadol), przeciwcholinergiczne oraz przeciwbiegunkowe. [3]

Leki biologiczne

W ramach terapii biologicznej ChLC stosuje się przeciwciała monoklonalne (Tabela 12):

- inhibitory czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*, TNF α , lek anti-TNF α) infliksymab i adalimumab:
 - w wyniku przyłączenia się do TNF α blokują jego aktywność, hamują proces zapalny ChLC i łagodzą objawy choroby
 - obie substancję wykazują podobną skuteczność w indukcji i podtrzymaniu remisji,
 - infliksymab podaje się dożylnie, natomiast adalimumab podskórnym, [7, 51]
- inhibitor interleukiny 12 (IL-12) oraz interleukiny 23 (IL-23) ustekinumab:
 - w wyniku przyłączenia się substancji czynnej do podjednostki p40 dwóch cytokin IL-12 i IL-23 w ścianie jelita hamuje odpowiedź układu odpornościowego w procesie zapalnym,

- pierwsza dawka podawana jest dożylnie, a kolejne podskórnice, [59]
- inhibitor 4 α -7 β -integryny wedolizumab:
 - rozpoznaje i przyłącza się do powierzchni białka integryny 4 α -7 β , łagodząc stan zapalny jelita i objawy choroby. [60]

Leki biologiczne mogą być stosowane zarówno w fazie indukcji jak i podtrzymania leczenia, a czas trwania tych faz jest zależny od zastosowanego leku oraz odpowiedzi na leczenie uzyskanej przez pacjenta. [3]

Tabela 12.
Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w terapii ChLC [59–65]

Nazwa leku	Nazwa handlowa	Sposób podania	Główny mechanizm działania	Wskazania w ChLC	Dawkowanie
Infliksymab	Remicade®	Wlew dożylny (1–2 godziny)	<ul style="list-style-type: none"> • Blokowanie działania TNFα • Łagodzenie stanu zapalnego i innych objawów choroby 	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci od 6 do 17 r.ż. • Dorosli od 18 r.ż. • Czynna postać choroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego lub z przetokami • Brak odpowiedzi na leczenie GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi inhibitorami TNFα lub występowanie przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 mg/kg mc. • Indukcja 3 dawki w schemacie 0.-2.-6. tydzień • Podtrzymanie co 8 tyg. [51]
	Inflectra®				
	Remsima®				
	Flixabi®				
Adalimumab	Humira®	Podanie podskórne		<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci od 6 do 17 r.ż. • Dorosli od 18 r.ż. • Czynna postać choroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego • Brak odpowiedzi na leczenie GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi inhibitorami TNFα lub występowanie przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Indukcja: 12 tyg. (160 lub 80 mg w tyg. 0. i 80 mg lub 40 mg w tyg. 2, co 2 tyg.) • Podtrzymanie: 40 mg od 4. tyg., podawany co 2 tyg. [51]

Nazwa leku	Nazwa handlowa	Sposób podania	Główny mechanizm działania	Wskazania w ChLC	Dawkowanie
Ustekinumab	Stelara®	Wlew dożylny (1 godzina) w 1. podaniu, następnie podanie podskórne	<ul style="list-style-type: none"> • Blokowanie działania cytokin układu odpornościowego IL-12 i IL-23 • Zmniejszenie aktywności układu odpornościowego i łagodzenie objawów choroby. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli • Czynna postać choroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego • Niewystarczająca odpowiedź na leczenie innymi środkami stosowanymi w tej chorobie lub u których takiego leczenia nie można zastosować 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 mg/kg mc. w podaniu dożylnym. • Po 8 tyg. od dawki dożylnej podanie 90 mg leku podskórnie a następnie co 12 tyg. (u osób z niewystarczającą odpowiedzią dopuszczalne stosowanie, co 8 tyg.)
Wedolizumab	Entyvio®	Wlew dożylny (30 minut)	<ul style="list-style-type: none"> • Blokowanie działania integryny 4α-7β • Łagodzenie stanu zapalnego jelita i objawów choroby. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli • Czynna postać choroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego • ChLC dotycząca jelit • Brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi na konwencjonalne leczenie lub leczenie antagonistami TNFα, lub leczenie nie jest tolerowane przez pacjenta 	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg w podaniu dożylnym, następnie w 2. i 6. tyg. a następnie co 8 tyg.

TNFα – czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis factor*); IL – interleukina.

Leczenie operacyjne

W przypadku braku efektów leczenia zachowawczego oraz wystąpienia powikłań stosuje się leczenie operacyjne. [7, 8] W ChLC wskazania do operacji dzielą się na nagłe wymagające natychmiastowej operacji, pilne (operacja w ciągu 48 godzin) oraz rzadkie (operacja zaplanowana związana z długotrwałym zaostrzeniem choroby z widocznym pogorszeniem). Do wskazań nagłych zalicza się masywny krwotok czy ostre powikłania brzuszne, w tym całkowitą niedrożność jelita. Wskazaniem do pilnej operacji jest brak wyraźnej poprawy klinicznej w ciągu 5–10 dni od zastosowanego intensywnego leczenia zachowawczego. Najczęściej pacjenci są poddawani operacji z powodu wskazań rzadkich nazywanych inaczej wybiórczymi, w tym stwierdzenia lub podejrzenia raka, infekcyjnych powikłań wewnątrzbrzusznych, wystąpienia przetok zewnętrznych i wewnętrznych oraz rozległych zmian okołodobytowych (szczeliny, przetoki). [3]

2.8.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

Skuteczność terapii

Nasilenie objawów choroby ocenia się w oparciu o szereg skal skupiających się na objawach klinicznych choroby oraz kwestionariuszach służących do oceny jakości życia (Tabela 15). [51, 66]

Wskaźnik aktywności uzyskany za pomocą skali CDAI (Rozdz. 2.5.3) pozwala ocenić zmianę nasilenia choroby w trakcie terapii, w tym:

- remisję kliniczną – CDAI <150 pkt.,
- odpowiedź kliniczną na leczenie – najczęściej definiowana jako spadek wskaźnika CDAI o przynajmniej 100 punktów albo jako spadek wskaźnika CDAI o przynajmniej 70 pkt. względem wartości wyjściowych, lub jako wartość wskaźnika CDAI niższa niż 150 pkt.,
- zmianę wartości wskaźnika CDAI względem wartości wyjściowych. [51]

Pozostałe punkty końcowe umożliwiające ocenę skuteczności terapii ChLC to m.in. stężenie białka C-reaktywnego (CRP) we krwi, odsetek pacjentów z gojącą się błoną śluzową (ang. *mucosal healing*) czy odsetek pacjentów z zamknięciem przetoki (ang. *fistula closure*). [67]

Jakość życia

ChLC w istotny sposób wpływa na jakość życia, dlatego ważną częścią oceny efektywności klinicznej terapii jest pomiar jakości życia, który może być dokonywany za pomocą specyficznych kwestionariuszy ukierunkowanych na pacjentów z przewlekłymi zapalnymi chorobami jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) lub z wykorzystaniem narzędzi niespecyficznych, takich jak SF36 (ang. *Short Form-36 Health Status*, SF-36O) (Tabela 15). [53, 68]

IBDQ

Kwestionariusz IBDQ jest narzędziem służącym do oceny jakości życia pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Obejmuje 32 pytania oceniające 4 domeny jakości życia: funkcjonowanie emocjonalne (12 pytań), objawy jelitowe (10 pytań), funkcjonowanie organizmu (5 pytań) oraz funkcjonowanie społeczne (5 pytań, Tabela 13). [53, 69] Za każde pytanie można otrzymać od 1 do 7 pkt, gdzie 1 pkt. oznacza obecność objawów bardzo nasilonych, a 7 pkt. to brak objawów. Wynik w skali IBDQ może przyjąć wartości od 32 do 224 pkt., a im wyższa wartość wskaźnika, tym lepsza jakość życia osoby badanej. [53, 69]

Tabela 13.
Kryteria oceny w kwestionariusza IBDQ [53, 69]

Kryteria oceny	Opis	Wynik
Funkcjonowanie emocjonalne	Niecierpliwosć, depresja, złość, obawa związana z koniecznością leczenia chirurgicznego, obawa związana z niemożnością znalezienia toalety, przygnębienie, niepokój, odprężenie, zakłopotanie z powodu problemów jelitowych, porytowanie (lub płacz), drażliwość, brak zrozumienia u innych, zadowolenie ze swojego życia.	12–84 pkt.
Dolegliwości jelitowe	Liczba stolców, ból brzucha, obecność luźnych stolców oraz krwi w stolcu, wzdęcie brzucha, uczucie parcia na stolec, nudności i dolegliwości żołądkowe.	10–70 pkt.
Funkcjonowanie organizmu	Ogólne samopoczucie chorego, zmęczenie, znużenie, poziom energii, zaburzenia snu, utrata masy ciała.	5–35 pkt.
Funkcjonowanie społeczne	Udział w życiu społecznym i wsparcie społeczne, w tym nieobecność w pracy lub szkole, konieczność odwoływania spotkań towarzyskich, niemożność uprawiania sportu oraz spędzania wolnego czasu w ulubiony sposób, unikanie spotkań towarzyskich i miejsc, gdzie nie ma bliskiego dostępu do toalety, ograniczenie aktywności seksualnej.	5–35 pkt.
Ogółem		32–224 pkt.

IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*

SF-36

Kwestionariusz SF-36 jest narzędziem służącym do ogólnej oceny stanu zdrowia dorosłych, osób zdrowych, jak i chorych. Bada jakość życia w ciągu ostatnich 4 tygodni. Obecnie używana jest najnowsza, druga wersja kwestionariusza SF-36 v. 2. Wynik kwestionariusza to suma punktów uzyskana z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń pozwalających ocenić 8 kategorii [53, 68, 70, 71] podzielonych na 2 domeny:

- zdrowia fizycznego (ang. *physical health summary*, PHS):
 - funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*, PF),
 - ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (ang. *role physical*, RP),
 - dolegliwości bólowe (ang. *bodily pain*, BP),
 - ogólne zdrowie (ang. *general health*, GH),
- zdrowia psychicznego (ang. *mental health summary*, MHS):
 - witalność (ang. *vitality*, VT),
 - funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning*, SF),
 - ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (ang. *role emotional*, RE),
 - poczucie zdrowia psychicznego (ang. *mental health*, MH, Tabela 14). [68]

Wyniki kwestionariusza może zawierać się w przedziale od 0 do 100 pkt., a wyższa wartość oznacza poprawę jakości życia. [53, 68]

Tabela 14.
Kryteria oceny w kwestionariusza SF-36 [70–72]

Kryteria oceny	Dodatkowe informacje	Punktacja
Stan zdrowia	x	Doskonały – 1 pkt. Bardzo dobry – 2 pkt. Dobry – 3 pkt. Zadowolający – 4 pkt. Niezadowolający – 5 pkt.
Stan zdrowia w porównaniu z ubiegłym rokiem	x	Dużo lepiej – 1 pkt. Trochę lepiej – 2 pkt. Bardzo podobnie – 3 pkt. Trochę gorzej – 4 pkt. Dużo gorzej – 5 pkt.
Ograniczenia funkcjonowania z powodu zdrowia fizycznego w 10 czynnościach	Ograniczenia funkcjonowania dotyczące 10 czynności: czynności wymagające energii (bieganie, podnoszenie ciężarów, uczestniczenie w sportach wymagających dużego zaangażowania), czynności o umiarkowanej trudności (przesuwanie stołu, odkurzanie, gra w kręgle lub golfa), podnoszenie lub dźwiganie zakupów, pokonywanie kilku pięter schodów, pokonywanie jednego piętra schodów, schyłanie się lub przyklęknięcie, spacer dłuższy niż 1 km, spacer ok. 500 m, spacer ok. 100 m oraz kąpiel lub ubieranie się.	Bardzo ogranicza – 1 pkt. Trochę ogranicza – 2 pkt. Nie ogranicza wcale – 3 pkt.
Problemy z pracą lub codzienną aktywnością, które wynikały ze stanu zdrowia w ciągu ostatnich 4 tyg. w 4 kategoriach	Problemy z pracą i codzienną aktywnością związane ze stanem zdrowia: konieczność skrócenia czasu pracy lub innych czynności, gorsze samopoczucie, ograniczenie w rodzaju pracy lub innych czynności oraz wystąpienie utrudnień w wykonywanej pracy lub innych czynności.	Tak – 1 pkt. Nie – 2 pkt.

Kryteria oceny	Dodatkowe informacje	Punktacja
Problemy związane z wykonywaną pracą lub codziennymi czynnościami wynikające z problemów emocjonalnych w ciągu ostatnich 4 tyg. w 3 kategoriach	Problemy związane z wykonywaną pracą lub codziennymi czynnościami wynikające z problemów emocjonalnych: skrócenie czasu wykonywanej pracy lub innej aktywności, osiągnięcie mniejszych rezultatów, niemożność wykonywania pracy lub innej czynności tak staranie jak zwykle.	Tak – 1 pkt. Nie – 2 pkt.
Wpływ problemów zdrowotnych lub emocjonalnych na kontakty społeczne w ciągu ostatnich 4 tyg.	x	Nigdy – 1 pkt. Rzadko – 2 pkt. Czasami – 3 pkt. Nawet bardzo – 4 pkt. Bardzo duży – 5 pkt.
Odczucie bólu w ciągu ostatnich 4 tyg.	x	Nigdy – 1 pkt. Wyjątkowo – 2 pkt. Bardzo rzadko – 3 pkt. Często – 4 pkt. Rzadko – 5 pkt. Bardzo często – 6 pkt.
Częstość bólu zakłócającego pracę (zawodową i domową) w ciągu ostatnich 4 tyg.	x	Wcale – 1 pkt. Trochę – 2 pkt. Średnio – 3 pkt. Nawet bardzo – 4 pkt. Bardzo – 5 pkt.
Ile razy wystąpił dany objaw samopoczucia w ciągu ostatnich 4 tyg.	Samopoczucie: a – pełen animuszu, b – bardzo zdenerwowany, c – nic nie wart i nic nie było w stanie cię pocieszyć, d – wyciszony i spokojny, e – pełen energii, f – załamany i smutny, g – zmarnowany, h – szczęśliwy, i – zmęczony.	Cały czas – 1 pkt. Dużo czasu – 2 pkt. Mało czasu – 3 pkt. Większość czasu – 4 pkt. Jakiś czas – 5 pkt. Wcale – 6 pkt.
Wpływ zdrowia fizycznego lub stanu emocjonalnego na kontakty towarzyskie w ciągu ostatnich 4 tyg.	x	Cały czas – 1 pkt. Większość czasu – 2 pkt. Część czasu – 3 pkt. Mało czasu – 4 pkt. Wcale – 5 pkt.
Ocena stanu zdrowia w 4 kategoriach w porównaniu z innymi znanymi choremu osobami	a – stan zdrowia lepszy, b – osoba zdrowsza od innych osób, c – stan zdrowia ulegnie pogorszeniu, d – stan zdrowia doskonały	Szczególnie prawdziwe – 1 pkt. Czasami prawdziwe – 2 pkt. Nie wiem – 3 pkt. Czasami fałszywe – 4 pkt. Szczególnie fałszywe – 5 pkt.

SF-36 – Short-Form 36 Health Questionnaire

Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii ChLC przeprowadza się ocenę występowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, AE). [67, 73, 74] W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 4.0 – została opracowana w 2010 roku. Kryteria pozwalają odpowiednio sklasyfikować zdarzenia niepożądane według prawidłowych, ujednoliconych dla nich nazw. [75]

Tabela 15.
Skale, wskaźniki oraz kwestionariusze stosowane w ocenie skuteczności i jakości życia pacjentów leczonych z powodu ChLC

Skala/wskaźnik [ref]	Opis	Skala	Poprawę oznacza wynik
Skale lub wskaźniki stosowe do oceny nasilenia objawów			
CDAI (ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i>) Wskaźnik oceny aktywności ChLC [56]	Występuje 8 kryteriów oceny aktywności choroby.	Punktacja w zakresie: 0–600 pkt. <150 pkt. remisja, 150–220 pkt.: łagodna, 220–450 pkt. umiarkowana i >450 pkt. ciężka ChLC	Malejący
HBI (ang. <i>Harvey-Bradshaw Index</i>) [58]	Występuje 5 kryteriów oceny aktywności choroby.	Punktacja w zakresie: 0–5 pkt. <5 pkt. remisja, 5–7 pkt. łagodna, 8–16 pkt. umiarkowana i >165 pkt.: aktywna ChLC	Malejący
Wybrane kwestionariusze HRQoL stosowane do oceny jakości życia pacjentów z ChLC			
SF-36 (ang. <i>Short-Form 36 Health Questionnaire</i>) Kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia [53, 71]	Ocena ogólnej jakości życia (2 domeny) na podstawie sumy punktów uzyskanych z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń pozwalających ocenić 8 aspektów jakości życia	Punktacja w zakresie 0–100 pkt.	Rosnący
IBDQ (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>) Kwestionariusz specyficzny, szczegółowy do oceny jakości życia pacjentów z przewlekłymi zapalnymi chorobami jelit, w tym także z ChLC [45, 64]	Ocena jakości życia (4 domeny), obejmuje 32 pytania	Dla całego kwestionariusza punktacja w zakresie 32–224 pkt. ≥170 pkt.: remisja Dla każdego pytania, punktacja w zakresie: 1–7 pkt. 1 pkt.: objawy bardzo nasilone 7 pkt.: brak objawów	Rosnący

3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia dorosłych pacjentów z ChLC, ze szczególnym uwzględnieniem chorych o umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby, zidentyfikowano i włączono do analizy 10 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla omawianego problemu zdrowotnego.

Tabela 16.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące ChLC

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia ChLC	2012	[7]
European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)	Europejski Konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia ChLC	2016	[76]
	Zalecenia dotyczące leczenia ChLC	2012 (2016)	[77]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia dotyczące infliksymabu i adalimumabu w ChLC	2010	[78]
	Zalecenia dotyczące stosowania wedolizumabu w ChLC	2015	[79]
	Zalecenia dotyczące UST w ChLC	2017	[80]
British Society of Gastroenterology (BSG)	Zalecenia dotyczące chorób zapalnych jelit, w tym w ChLC	2011	[81]
American Gastroenterological Association (AGA)	Zalecenia dotyczące stosowania tiopuryn, MTX i leków anty-TNF α w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym pacjentów z ChLC	2013	[82]
American College of Gastroenterology (ACG)	Zalecenia dotyczące postępowania w ChLC u dorosłych	2018	[83]
World Gastroenterology Organisation (WGO)	Zalecenia dotyczące chorób zapalnych jelit, w tym w ChLC	2015	[24]

3.1. Wytyczne polskie

Zgodnie z wytycznymi opracowanymi w 2012 roku przez Grupę Roboczą Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii wybór właściwej opcji leczenia ChLC zależy od:

- aktywności choroby,
- lokalizacji zmian chorobowych,
- obecności powikłań,
- występowania objawów pozajelitowych,
- odpowiedzi na dotychczasowe leczenie. [7]

Celem leczenia ChLC jest osiągnięcie remisji poprzez zastosowanie leczenia indukcyjnego, a następnie trwale jej utrzymanie, co pozwala na zahamowanie postępu choroby (leczenie podtrzymujące). [7]

Lekami pierwszego wyboru w chwili diagnozy ChLC są glikokortykosteroidy (GKS). W przypadku występowania umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC polskie wytyczne wskazują na GKS o działaniu układowym (np. prednizon). Wyjątkiem są chorzy, u których stwierdza się występowanie co najmniej 2 czynników ryzyka złego rokowania choroby (palenie papierosów, młody wiek pacjenta, postać przetokowa i zwężająca choroby, rozległość zmian jelitowych), wówczas już przy pierwszym rzucie choroby zaleca się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego i/lub leczenia preparatami anti-TNF α . Stosowanie GKS w leczeniu ChLC, ze względu na ryzyko poważnych działań niepożądanych powinno być ograniczone w czasie i nie powinno trwać dłużej niż 12 tygodni. W przypadku niepowodzenia tej formy terapii zaleca się włączenie leczenia immunosupresyjnego lub leków z grupy inhibitorów TNF α . [7]

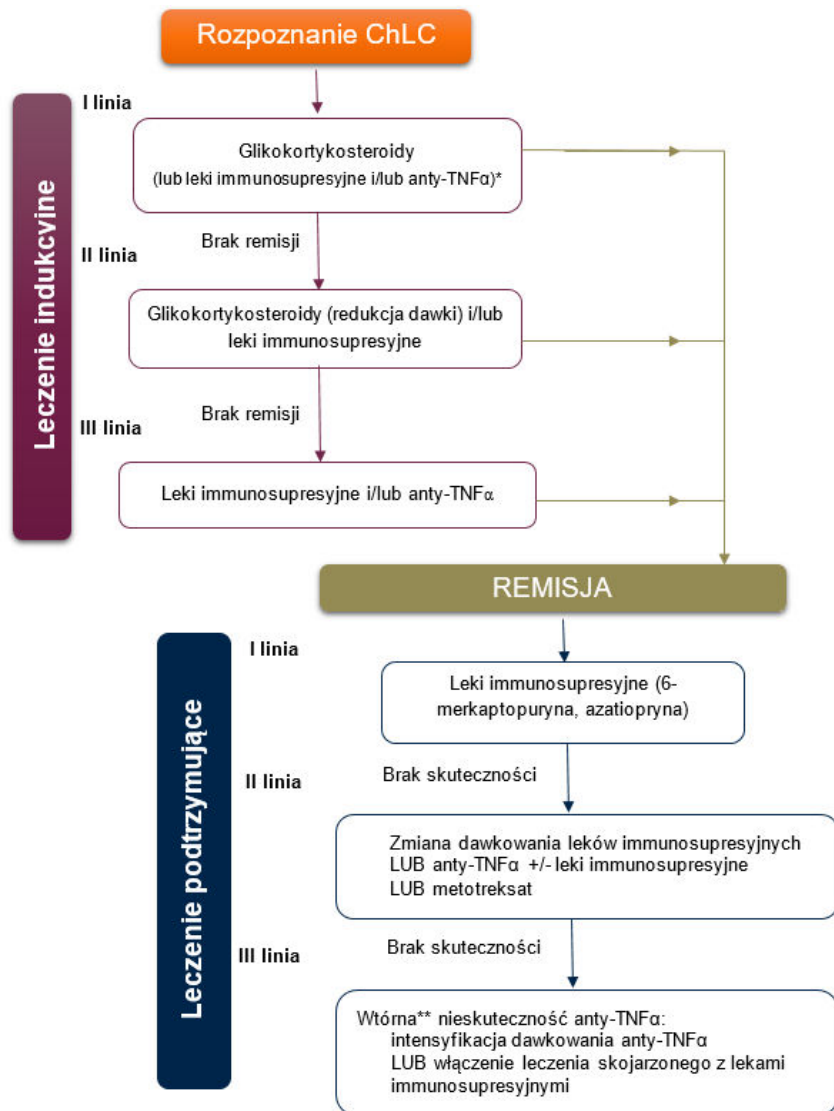
Po uzyskaniu remisji rozpoczyna się okres leczenia podtrzymującego, którego czas trwania nie został wprawdzie jednoznacznie określony, ale autorzy wytycznych nie zalecają przerywania tej formy terapii, nawet pomimo uzyskania długiego okresu remisji. Leczenie podtrzymujące należy rozpocząć od preparatów immunosupresyjnych, a w razie ich nieskuteczności (nietolerancji), jako opcje alternatywne można rozważyć metotreksat (MTX) lub inhibitory TNF α (adalimumab lub infliksymab). MTX jest obecnie stosowany w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leków immunosupresyjnych i anti-TNF α . Czas leczenia preparatami anti-TNF α jest przedmiotem dyskusji. Zgodnie z wytycznymi terapię tego typu powinno się stosować przez okres 1 roku, po czym należy ponownie ocenić efekt leczenia i jeśli doszło do głębokiej remisji powinno się rozważyć dalszą terapię lekami immunosupresyjnymi. [7]

W polskich wytycznych zaznaczono, że na każdym etapie rozwoju choroby należy brać pod uwagę możliwość zastosowania leczenia chirurgicznego, szczególnie w przypadku wystąpienia zmian ograniczonych do krótkiego odcinka jelita i / lub wystąpienia powikłań (przetoki, zwężenia). Leczenie chirurgiczne jest warunkiem rozpoczęcia leczenia farmakoterapeutycznego w przypadku obecności ropni w obrębie jamy brzusznej. [7]

Polskie wytyczne nie przedstawiają stanowiska dotyczącego stosowania ustekinumabu w ChLC, co należy tłumaczyć tym, że publikacja wytycznych miała miejsce przed poszerzeniem wskazania rejestracyjnego dla ustekinumabu o ChLC, które nastąpiło we wrześniu 2016 roku. [84]

Ścieżkę leczenia pacjentów z ChLC przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Leczenie indukcyjne i podtrzymujące ChLC – opracowanie własne na podstawie polskich wytycznych [7]



*Występowanie co najmniej 2 czynników ryzyka ciężkiego przebiegu ChLC (palenie papierosów, młody wiek, rozległe zmiany w obrębie jelita)

**W przypadku pierwotnej nieskuteczności anti-TNFα zalecana jest zmiana leku (INF na ADA lub odwrotnie).

3.2. Wytyczne zagraniczne

Wytyczne zagraniczne dotyczące ChLC opracowane przez zagraniczne organizacje sposób postępowania z pacjentem różnicują w zależności od lokalizacji zmian oraz nasilenia aktywności choroby. W przypadku leczenia podtrzymującego niektóre wytyczne uwzględniają leczenie jakie było prowadzone podczas indukcji remisji (NICE, BSG).

Według wszystkich odnalezionych wytycznych, w ramach terapii indukcyjnej w pierwszej kolejności należy zastosować GKS, przy czym u pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się GKS układowe (np. prednizon, hydrokortyzon). Osiągnięcie remisji możliwe jest również za pomocą skojarzenia GKS z lekami immunosupresyjnymi (wymieniane są głównie tiopuryny: merkaptopuryna lub azatiopryna) lub GKS z MTX (głównie w przypadku braku odpowiedzi na skojarzenie z tiopurynami).

Inhibitory TNF α (adalimumab i infliksymab) wskazywane są jako odpowiednia opcja dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na uprzednią terapię indukcyjną z zastosowaniem GKS i/lub leków immunosupresyjnych. Zastosowanie leków biologicznych (anty-TNF α) w I linii leczenia indukcyjnego jest zasadne w przypadku ciężkiego przebiegu ChLC (BSG 2011). Wytyczne NICE (2015), WGO (2015) oraz dokument ECCO (będący konsensusem dotyczącym leczenia ChLC opartym na danych naukowych) wskazują na lek wedolizumab, który jest odpowiednią opcją leczenia indukcyjnego, gdy pacjent nie odpowiedział na leczenia GKS (I linia), lekami immunosupresyjnymi i/lub anty-TNF α (I lub II linia). W większości wytycznych nie przedstawiono zaleceń odnośnie stosowania ustekinumabu, gdyż data publikacji większości opracowań była wcześniejsza niż data dopuszczenia tegoż preparatu do stosowania w ChLC.

Brytyjska agencja NICE oraz ACG rekomendują stosowanie ustekinumabu u dorosłych pacjentów jako opcja leczenia ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub anty-TNF α . Zdaniem NICE wybór pomiędzy ustekinumabem, a inną terapią biologiczną powinien zostać dokonany indywidualnie względem każdego pacjenta po uprzednim przedstawieniu pacjentowi przez lekarza zalet oraz wad dostępnych (dla niego) opcji terapeutycznych. Jeśli więcej niż jedna terapia okazuje się być odpowiednia dla danego pacjenta, agencja zaleca wybór najmniej kosztownej terapii, biorąc pod uwagę koszty administracyjne, dawkowanie oraz cenę leku za dawkę. Ustekinumab powinien być podawany aż do wystąpienia niepowodzenia w leczeniu (w tym konieczności przeprowadzenia leczenia chirurgicznego) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, w zależności, które zdarzenie nastąpi szybciej. [2, 5, 76–83]

Leczenie podtrzymujące remisję jest zależne od rodzaju leczenia indukcyjnego. Większość zagranicznych organizacji zajmujących się tematyką ChLC po uzyskaniu remisji za pomocą GKS, zaleca rozpoczęcie leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem preparatów immunosupresyjnych (merkaptopuryna, azatiopryna), a w razie ich nieskuteczności lub nietolerancji, jako opcję alternatywną wskazuje się MTX. W przypadku gdy remisję uzyskano za pomocą inhibitorów TNF α można kontynuować ich stosowanie w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym (wytyczne AGA 2009) lub rozpocząć stosowanie monoterapii immunosupresyjnej (ACG 2013). [2, 5, 77, 79, 81, 82] Wytyczne zagraniczne, podobnie jak wytyczne polskie, wskazują, że na każdym etapie rozwoju ChLC należy brać pod uwagę leczenie chirurgiczne. [2, 5, 24, 76, 77, 81, 82]

Szczegółowe wytyczne (zarówno polskie jak i zagraniczne) przedstawiono poniżej (Tabela 17, Tabela 18).

Tabela 17.
Zalecenia postępowania w ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (uwzględnienie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego oraz linii leczenia)

Analizowany dokument	Leczenie indukcyjne	Leczenie podtrzymujące	Terapie niezalecane
Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii			
Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia ChLC (2012) [7]	<p><u>I linia leczenia:</u> GKS: <ul style="list-style-type: none"> • układowe (np. prednizon, hydrokortyzon), • budezonid^a </p> <p>W przypadku obecności co najmniej 2 czynników ryzyka ciężkiego przebiegu ChLC: <ul style="list-style-type: none"> • leki immunosupresyjne i / lub anty-TNFα </p> <p><u>II linia leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • GKS (redukcja dawki) + leki immunosupresyjne </p> <p><u>III linia leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • leki immunosupresyjne + anty-TNFα </p>	<p><u>I linia leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • leki immunosupresyjne (tiopuryny: azatiopryna lub 6-merkaptopuryna), </p> <p><u>II linia leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • weryfikacja dawkowania tiopuryn, • anty-TNFα (INF / ADA) w monoterapii, • anty-TNFα (INF / ADA + leki immunosupresyjne), • MTX </p> <p><u>III linia leczenia:</u> Wtórna nieskuteczność anty-TNFα: <ul style="list-style-type: none"> • intensyfikacja dawkowania anty-TNFα lub włączenie leczenia skojarzonego z lekami immunosupresyjnymi </p>	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie GKS powyżej 12 tyg. (w tym także GKS w zredukowanej dawce), • stosowanie powyżej 1 roku leczenia podtrzymującego złożonego z anty-TNFα (INF / ADA + leki immunosupresyjne)
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)		
Zalecenia dotyczące leczenia ChLC (2012) [77]	<p><u>I linia leczenia:</u> GKS: <ul style="list-style-type: none"> • układowe (np. prednizon, hydrokortyzon), • budezonid^{a,b}, • 5-aminosalicylan^{a,d}, • GKS + leki immunosupresyjne (azatiopryna lub merkaptopuryna)^e. </p> <p>W przypadku nietolerancji leczenia azatiopryną: <ul style="list-style-type: none"> • GKS + MTX^e </p> <p><u>II linia leczenia:</u> W przypadku braku odpowiedzi na leczenie konwencjonalnymi metodami (GKS i/lub leki immunosupresyjne) lub w przypadku nietolerancji lub istnienia przeciwwskazań do tego typu leczenia <ul style="list-style-type: none"> • anty-TNFα (INF/ADA) </p>	<p><u>I linia leczenia:</u> Po uzyskaniu indukcji za pomocą GKS <ul style="list-style-type: none"> • leki immunosupresyjne (tiopuryny: azatiopryna lub merkaptopuryna) – leczenie zalecane także w przypadku osób ze złym rokowaniem (młody wiek, okołoodbytnicza lokalizacja choroby), którzy wcześniej nie stosowali tego typu leczenia </p> <p>Po uzyskaniu indukcji za pomocą MTX: <ul style="list-style-type: none"> • MTX </p> <p><u>II linia leczenia:</u> W przypadku braku skuteczności leków immunosupresyjnych lub przeciwwskazań do tego typu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • MTX </p>	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie budezonidu lub 5-aminosalicylanu u pacjentów z ciężką postacią ChLC, • stosowanie układowych GKS lub budezonidu w ramach terapii podtrzymującej, • monoterapia lekami immunosupresyjnymi (azatiopryna, merkaptopuryna) lub MTX w leczeniu indukcyjnym

Analizowany dokument	Leczenie indukcyjne	Leczenie podtrzymujące	Terapie niezalecane
Zalecenia dotyczące infliksymabu i adalimumabu w ChLC (2010) [78]	<u>II lub III linia leczenia:</u> Niepowodzenie, nietolerancja lub przeciwwskazania do GKS i/lub lekami immunosupresyjnymi : • INF lub ADA		X
Zalecenia dotyczące stosowania wedolizumabu w ChLC (2015) [79]	<u>II lub III linia leczenia:</u> Niepowodzenie leczenia anty-TNFα: • wedolizumab Nietolerancja lub przeciwwskazania do leczenia lekami anty-TNFα: • wedolizumab		X
Zalecenia dotyczące UST w ChLC [80]	<u>II lub III linia leczenia</u> Niepowodzenie, nietolerancja lub przeciwwskazania do GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub anty-TNFα • UST		X
British Society of Gastroenterology (BSG)			
Zalecenia dotyczące chorób zapalnych jelit w tym w ChLC (2011) [81]	<u>I linia leczenia:</u> Lokalizacja krętniczo-kątnicza, okrężnica, jelito cienkie (postać umiarkowana i ciężka): • GKS: prednizon lub budezonid ^b Lokalizacja okołodbytnicza: • antybiotyki (metronidazol) lub cyprofloksacyna (obecność prostej przetoki), • azatiopryna lub merkaptopuryna (obecność prostej przetoki lub przetoki jelitowo-skrónej), • anty-TNFα (ciężka postać) <u>II linia leczenia:</u> Lokalizacja krętniczo-kątnicza, okrężnica, jelito cienkie oraz okołodbytnicza • anty-TNFα	<u>I linia leczenia:</u> Po uzyskaniu indukcji remisji za pomocą GKS: • leki immunosupresyjne (azatiopryna, merkaptopuryna) • anty TNFα (najlepiej gdy leki tego typu są stosowane w ramach strategii obejmującej leki immunosupresyjne) Po uzyskaniu indukcji remisji za pomocą MTX: • MTX (odpowiedni także w przypadku pacjentów nietolerujących lub nieodpowiadających na terapię tiopurynami)	X

Analizowany dokument	Leczenie indukcyjne	Leczenie podtrzymujące	Terapie niezalecane
American Gastroenterological Association (AGA)			
Zalecenia dotyczące stosowania tiopuryn, MTX i leków anty-TNFα w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym pacjentów z ChLC (2013) [82]	<u>I linia leczenia:</u> Brak opisu zaleceń dotyczących I linii leczenia <u>II linia leczenia</u> • anty-TNF α , • anty-TNF α + tiopuryny.	Po uzyskaniu indukcji za pomocą GKS: • leki immunosupresyjne, • anty-TNF α +/- tiopuryny Po uzyskaniu indukcji za pomocą anty-TNF α : • anty-TNF α +/- tiopuryny Po uzyskaniu indukcji za pomocą anty-TNF α + tiopuryny • anty-TNF α +/- tiopuryny	• monoterapia tiopurynami w leczeniu indukcyjnym, • MTX w leczeniu indukcyjnym
American College of Gastroenterology (ACG)			
Zalecenia dotyczące postępowania w ChLC u dorosłych (2018) [83]	<u>I linia leczenia:</u> • GKS (prednizon) <u>II linia leczenia:</u> • MTX • anty-TNF α (INF / ADA/ certolizumab) • UST III linia leczenia • anty-TNF α (INF / ADA/ certolizumab) • UST	<u>I linia leczenia:</u> Po uzyskaniu indukcji za pomocą GKS: • leki immunosupresyjne (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna), • MTX Po uzyskaniu indukcji za pomocą anty-TNF α • anty-TNF α +/- tiopuryny Po uzyskaniu indukcji za pomocą WED: • WED Po uzyskaniu indukcji za pomocą NAT: • NAT (pacjenci z negatywnym wynikiem JC) Po uzyskaniu indukcji za pomocą UST: • UST <u>II linia leczenia:</u> Po niepowodzeniu leczenia salicylanami i / lub GKS: • INF +/- lek immunosupresyjny (azatiopryna)	x

Analizowany dokument	Leczenie indukcyjne	Leczenie podtrzymujące	Terapie niezalecane
World Gastroenterology Organisation (WGO)			
Zalecenia dotyczące chorób zapalnych jelit, w tym w ChLC (2015) [24]	<p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS, • azatiopryna lub 6-merkaptopuryna, • MTX, • anty-TNFα (INF/ADA/certolizumab). <p><u>>II linii leczenia</u> Oporność na GKS, GKS-zależność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna lub 6-merkaptopuryna lub anty-TNFα lub preferowane leczenie skojarzone azatiopryną/6-merkaptopuryną, • anty-TNFα, • wedolizumab (w przypadku niepowodzenia leczenia anty-TNFα). 	<p><u>I linia leczenia:</u> Po uzyskaniu indukcji remisji za pomocą MTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX <p>Po uzyskaniu indukcji za pomocą anty-TNFα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anty-TNFα <p><u>II linia (w przypadku niepowodzenia leczenia anty-TNFα)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wedolizumab 	X

a) Postać od łagodnej do umiarkowanej.

b) Postać umiarkowana.

c) U pacjentów z ChLC zlokalizowaną w odcinku krętniczo-kątniczym jelita, odcinku dystalnym jelita cienkiego lub w prawej części okrężnicy, u których występuje nietolerancja, przeciwwskazania do przyjmowania układowych GKS lub, którzy odmawiają przyjmowania tego typu leczenia.

d) U pacjentów u których występuje nietolerancja, przeciwwskazania do przyjmowania układowych GKS lub, którzy odmawiają przyjmowania tego typu leczenia.

e) W przypadku wystąpienie 2 zaostrzeń w ciągu 1 roku lub braku możliwości ograniczenia leczenia do GKS.

i.m. – domięśniowy (ang. *intramuscular*); *i.v.* – dożylny (ang. *intravenous*); *s.c.* – podskórny (ang. *subcutaneous*);

Tabela 18.
Zalecenia postępowania w ChLC – leczenie w zależności od lokalizacji zmian chorobowych

Lokalizacja ChLC	Zalecane leczenie			Terapie niezalecane
	I linia	II linia	III linia	
Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii; Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia ChLC (2012) [7]				
Krętniczko-kątnicza	Postać łagodna: • budezonid	Postać umiarkowana: • układowe GKS + leki immunosupresyjne (tiopuryny), • leki immunosupresyjne (tiopuryny), • anty-TNF α		
	Postać umiarkowana i ciężka: • układowe GKS (np. prednizon, hydrokortyzon)	Postać ciężka: • układowe GKS + leki immunosupresyjne (tiopuryny), • anty-TNF α + leki immunosupresyjne (tiopuryny) ^a , • leczenie operacyjne.	• anty-TNF α	x
Okreźnica	Postać łagodna: • salicylany (5-ASA)			
	Postać umiarkowana • układowe GKS (np. prednizon, hydrokortyzon)	Postać umiarkowana do ciężkiej: • leczenie immunosupresyjne, • anty-TNF α .	• anty-TNF α	• budezonid
	Postać ciężka: • układowe GKS (np. prednizon, hydrokortyzon) + leki immunosupresyjne (tiopuryny), • anty-TNF α .			
Rozległe zmiany w jelicie cienkim	• układowe GKS (np. prednizon, hydrokortyzon) +/- leki immunosupresyjne (tiopuryny), • leczenie żywieniowe.	• układowe GKS (np. prednizon, hydrokortyzon) + leki immunosupresyjne (tiopuryny) ^b , • anty-TNF α ^c .	• anty-TNF α	x
Okołoodbytnicza	• leczenie chirurgiczne, zwłaszcza w przypadku złożonych przetok, wielokanałowych, rozgałęzionych oraz prowadzona równoległe antybiotykoterapia z zastosowaniem metronidazolu lub cyprofloksacyny lub leków immunosupresyjnych	• anty-TNF α	• wyłonienie czasowej stomii odbarczającej • w przypadku prostych przetok okołoodbytniczych możliwe zaniechanie leczenia i obserwacja	x

Lokalizacja ChLC	Zalecane leczenie			Terapie niezalecane
	I linia	II linia	III linia	
Górny odcinek przewodu pokarmowego	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory pompy protonowej 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory pompy protonowej + układowe GKS /leki immunosupresyjne/ anty TNFα 	x	x
European Crohn's and Colitis Organisation; Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia ChLC (2016) [76]				
Krętniczko-kątnicza	GKS: <ul style="list-style-type: none"> • układowe (np. prednizon), • budezonid^a. 	<ul style="list-style-type: none"> • anty-TNFα, • GKS + leki immunosupresyjne 	<ul style="list-style-type: none"> • wedolizumab 	x
Okrężnica	GKS: <ul style="list-style-type: none"> • układowe (np. prednizon) 	<ul style="list-style-type: none"> • anty-TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> • wedolizumab 	x
Rozległe zmiany w jelicie cienkim	<ul style="list-style-type: none"> • układowe GKS (np. prednizon), • anty-TNFα, • leki immunosupresyjne^b. 	<ul style="list-style-type: none"> • anty-TNFα 	x	x
Górny odcinek przewodu pokarmowego	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory pompy protonowej + układowe GKS / anty TNFα 	x	x	x
British Society of Gastroenterology (BSG); Zalecenia dotyczące chorób zapalnych jelit w tym w ChLC (2011) [81]				
Krętniczko-kątnicza, okrężnica, zmiany w jelicie cienkim	<ul style="list-style-type: none"> • GKS: prednizon lub budezonid 	<ul style="list-style-type: none"> • anty-TNFα 	x	x
Okołoodbytnicza	Postać umiarkowana: <ul style="list-style-type: none"> • GKS (metronidazol) lub cyprofloksacyna (obecność prostej przetoki), • azatiopryna lub merkaptopuryna (obecność prostej przetoki lub przetoką jelitowo-skórną). Postać ciężka: <ul style="list-style-type: none"> • anty-TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> • anty-TNFα 	x	x

Lokalizacja ChLC	Zalecane leczenie			Terapie niezalecane
	I linia	II linia	III linia	
World Gastroenterology Organisation (WGO); Zalecenia dotyczące chorób zapalnych jelit, w tym w ChLC (2015) [24]				
Okołodbytnicza	Nie przedstawiono informacji o linii leczenia <ul style="list-style-type: none"> • doustne antybiotyki, • azatiopryna lub 6-merkaptopuryna, • INF, • ADA. 			x

- a) Przy wczesnym nawrocie choroby, nawrót po lekach immunosupresyjnych oraz w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby.
 b) Dotyczy pacjentów niestosujących wcześniej leków immunosupresyjnych.
 c) Szczególnie u osób o ciężkim przebiegu choroby.

4. REJESTRACJA I FINANSOWANIE

4.1. Status rejestracyjny poszczególnych opcji terapeutycznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono leki zarejestrowane we wskazaniu leczenie ChLC, dopuszczone do obrotu na terenie Polski lub w Unii Europejskiej (rejestracja przez EMA w ramach procedury centralnej). Opierając się na zaleceniach wytycznych praktyki klinicznej analizowano leki należące do grup:

- glikokortykosteroidów,
- aminosalicylanów,
- niebiologicznych leków immunosupresyjnych,
- leków biologicznych.

Większość leków zalecanych w terapii ChLC jest zarejestrowana w tym wskazaniu, wyjątkiem jest azatiopryna, której wskazania rejestracyjne nie obejmują ChLC. Charakterystykę poszczególnych leków z ww. grup przedstawiono poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Leki zarejestrowane w Polsce/Unii Europejskiej do stosowania w ChLC

Substancja	Produkt leczniczy	Kat. dostępności	Wskazanie rejestracyjne ^a	Źródło
Glikokortykosteroidy				
Prednizolon	Encortolon, Encorton	Rp	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia endokrynologiczne (np. niewydolność kory nadnerczy pierwotna i wtórna, zespół nadnerczowo-płciowy, ostra niewydolność kory nadnerczy, nieropne zapalenie tarczycy, hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową) • choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia (choroba posurowicza, reakcje nadwrażliwości na leki, całoroczny lub sezonowy nieżyt nosa, • kolagenozy w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące – ostre gościcowe zapalenie mięśnia sercowego, toczeń rumieniowaty układowy), • choroby dermatologiczne (np. złuszczone zapalenie skóry, opryszczkowe, pęcherzowe zapalenie skóry, ciężkie łojotokowe zapalenie skóry), • choroby przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelit i choroba Leśniowskiego-Crohna), • Choroby hematologiczne (niedokrwistość hemolityczna nabyta, niedokrwistość aplastyczna wrodzona, • choroby nowotworowe (np. białaczki i chłoniaki u dorosłych), • zespół nerczycowy, • choroby neurologiczne (stwardnienie rozsiane), • choroby oka (np. zapalenie tęczówki, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego), • choroby układu oddechowego (np. beryloza, zespół Lofflera), • choroby reumatyczne (np. łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa) • niereumatyczne choroby układu kostno-stawowego (np. Ostre dnawe zapalenie stawów, pourazowe zapalenie kości i stawów) • inne (gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z blokiem podpajęczynówkowym, włósnica z zajęciem mięśnia sercowego) 	[85–87]
Metylo-prednizolon	Meprelon, Metypred, Medrol, Solu-Medrol	Rp	<ul style="list-style-type: none"> • postępujące reumatoidalne zapalenie stawów w ciężkiej, postępującej postaci, np. z szybkim zniszczeniem stawów oraz postacię pozastawowe, • młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu, obejmujące narządy wewnętrzne (zespół Stilla) albo z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego, które nie ustępuje po leczeniu miejscowym. • astma oskrzelowa, równocześnie zaleca się podawanie leków rozszerzających oskrzela. • zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, • śródmiąższowe choroby płuc, takie jak ostre zapalenie pęcherzyków płucnych (<i>alveolitis</i>), • zwłóknienie płuc, • długotrwałe przewlekłe postaci sarkoidozy w stadium II i III (z dusznością, kaszlem i pogorszeniem parametrów czynnościowych płuc), • ciężkie postaci kataru siennego i alergicznego nieżytu nosa po niepowodzeniu leczenia preparatem zawierającym glikokortykosteroid w postaci aerozolu do nosa, • reakcje alergiczne i pseudoalergiczne, reakcje alergiczne związane z zakażeniami (np. ostra pokrzywka, reakcje anafilaktoidalne, wysypki polekowe, wielopostaciowy rumień wysiękowy, toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella), uogólniona ostra 	[88–92]

Substancja	Produkt leczniczy	Kat. dostępności	Wskazanie rejestracyjne ^a	Źródło
			<p>osutka krostkowa, rumień guzowaty, ciężka gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół weeta), alergiczny wyprysk kontaktowy, choroby autoimmunologiczne, np. zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty dyskooidalny i podostry toczeń skóry),</p> <ul style="list-style-type: none"> • autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, • wrzodziejące zapalenie jelita grubego. • <u>choroba Leśniowskiego i Crohna</u>, • niewydolność kory nadnerczy o dowolnej przyczynie (np. choroba Addisona, zespół nadnerczowo-płciowy, stan po usunięciu operacyjnym nadnerczy, niedobór ACTH) po zakończeniu wzrostu 	
Budezonid	Entocort	Rp	• <u>choroba Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmująca jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą</u>	[87, 93]
Leki immunosupresyjne (niebiologiczne)				
Azatiopryna^b	Azathioprine VIS, Imuran	Rp	<ul style="list-style-type: none"> • po przeszczepieniu narządów: nerki, serce, wątroba, • ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, • toczeń rumieniowaty układowy, • zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe, • autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, • pęcherzyca zwykła/zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, • guzkowe zapalenie tętnic/okołotętnicze, • autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, • przewlekła samoistna plamica małopłytkowa oporna na leczenie. 	[87, 94, 95]
Merkaptopury na	Merkaptoprinu m VIS	Rp	<ul style="list-style-type: none"> • ostra białaczka limfoblastyczna, • ostra białaczka mieloblastyczna. • przewlekła białaczka granulocytowa, • wrzodziejące zapalenie jelita grubego i <u>choroba Leśniowskiego-Crohna</u>. 	[87, 96]
Metotreksat^c	Metex, Methofill, Namaxir	Rp	<ul style="list-style-type: none"> • czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, • wielostawowe postacię ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca, • ciężka, oporna na leczenie łuszczyca, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po • zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów oraz ciężkie łuszczykowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, • <u>choroba Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny</u> 	[87, 97–99]
Aminosalicylany				
Mesalazyna	Asamax, Pentasa, Salofalk	Rp	<ul style="list-style-type: none"> • wrzodziejące zapalenie jelita grubego o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, zarówno w fazie ostrej, jak i w fazie remisji choroby, • <u>choroba Crohna w obrębie okrężnicy, zarówno w fazie ostrej, jak i w fazie remisji choroby.</u> 	[87, 100, 101]

Substancja	Produkt leczniczy	Kat. dostępności	Wskazanie rejestracyjne ^a	Źródło
Sulfasalazyna	Salazopyrin EN, Sulfasalazin EN Krka	Rp.	<ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, • choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelit, choroba Leśniowskiego-Crohna) 	[87, 102, 103]
Leki biologiczne				
Ustekinumab	Stelara	Rp Rpz	<ul style="list-style-type: none"> • łuszczyca plackowata - leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczyki plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A), • łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży, • łuszczycowe zapalenie stawów (PsA), • choroba Crohna; 	[59]
Adalimumab	Humira	Rpz	<ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalne zapalenie stawów, • młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, • osiowa spondyloartropatia, • łuszczycowe zapalenie stawów, • łuszczyca (umiarkowana do ciężkiej przewlekła postać łuszczyki zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego), • łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży, • ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (<i>Hidradenitis Suppurativa</i>, HS), • choroba Leśniowskiego-Crohna, • choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży, • wrzodziejące zapalenie jelita grubego; 	[62, 87]
Inflixymab	Inflixtra Remicade Remsima Flixabi	Rpz Rpz Rpz Rpz, Rp	<ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), • choroba Crohna u dorosłych i dzieci, • wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych, dzieci i młodzieży, • zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, • łuszczycowe zapalenie stawów, • łuszczyca (umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczyki plackowatej u dorosłych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA); 	[61, 63–65]
Wedolizumab	Entyvio	bd	<ul style="list-style-type: none"> • wrzodziejące zapalenie jelita grubego, • choroba Leśniowskiego-Crohna 	[60]

Rp – leki wydawane z przepisu lekarza, Rpz –leki wydawane z przepisu lekarza do zaostrzonego stosowania;

a) W przypadku leków o wielu wskazaniach (prednizolonu i metyloprednizolonu) podano główne grupy wskazań wraz z niektórymi, szczegółowymi przykładami.

b) Azatiopryna nie jest zarejestrowana w leczeniu ChPL, jest natomiast stosowana w ramach refundacji we wskazaniach pozarejestracyjnych jakimi są m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. [104]

c) Metotreksat jest lekiem immunosupresyjnym, w wytycznych praktyki klinicznej często opisywany jako alternatywa do leków immunosupresyjnych z grupy tiopuryn (np. merkaptopuryna)

4.2. Refundacja poszczególnych opcji terapeutycznych

Leki stosowane w terapii ChLC są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach:

- programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna” (ICD-10 K 50) i programu lekowego B.32a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” (ICD-10 K 50)
- wykazu otwartego (załącznik A obwieszczenia). [105]

Program lekowy – leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 roku, w ramach programu lekowego B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)” finansowane są następujące leki biologiczne:

- infliksymab (INF), produkty lecznicze Inflectra i Remsima (terapia podtrzymująca do 24 miesięcy) lub produkt leczniczy Remicade (terapia podtrzymująca do 12 miesięcy),
- adalimumab (ADA), produkt leczniczy Humira (terapia podtrzymująca do 12 miesięcy)

W przypadku programu lekowego programu lekowego B.32a. „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)” finansowane są następujące leki biologiczne:

- infliksymab (INF), produkt leczniczy Flixabi (terapia podtrzymująca do 24 miesięcy)
- adalimumab (ADA), (terapia podtrzymująca do 12 miesięcy)

Każdy z leków jest dostępny bezpłatnie dla pacjenta (poziom finansowania: bezpłatny). [105] Program obejmuje osoby do 18 r.ż oraz powyżej 18 r.ż, ze względu na przedmiot analiz poniżej przedstawiono zapisy dla pacjentów powyżej 18 r.ż. [105]

Kryteria włączenia do obu programów lekowych (B.32 i B32.a):

Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.

- ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy:
 - braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF α lub
 - występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub
- obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym – niezależnie od nasilenia choroby,
- kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.

Leczenie adalimumabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.

- Ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy:
 - braku odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF α lub
 - występowaniu przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub
 - obecności przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym - niezależnie od nasilenia choroby
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia adalimumabem oraz w okresie do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu. [105]

Określenie czasu leczenia w obu programie B.32

- infliksymab (Remsima, Inflectra):
 - terapia indukcyjna – 6 tygodni;
 - 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.
- infliksymab (Remicade):
 - terapia indukcyjna – 6 tygodni;
 - leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej,
- adalimumab (Humira):
 - terapia indukcyjna adalimumabem – trwa 12 tygodni;
 - leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej. [105]

Określenie czasu leczenia w obu programie B.32a:

- infliksymab
 - Terapia indukcyjna - 6 tygodni;
 - 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.
- adalimumab:
 - terapia indukcyjna adalimumabem – trwa 12 tygodni;

- o leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej. [105]

Kryteria wyłączenia z obu programów lekowych (B.32 i B32.a)

W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:

- nadwrażliwość na leki stosowane w programie;
- ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne,
- umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;
- niestabilna choroba wieńcowa;
- przewlekła niewydolność oddechowa;
- przewlekła niewydolność nerek;
- przewlekła niewydolność wątroby;
- zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;
- choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby;
- ciąża lub karmienie piersią;
- rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;
- powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego – chirurgiczne zaopatrzenie przetok/zamykanie przetok, może i powinno odbywać się w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego). [104]

Zakończenie leczenia infliksymabem

- brak efektów leczenia;
- wystąpienie działań niepożądanych leczenia;
- wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.

Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w punktach powyżej.

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. [105]

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. [104]

Zakończenie leczenia adalimumabem

Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku:

- brak efektów leczenia;
- wystąpienie działań niepożądanych leczenia;
- wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.

Zakończenie leczenia następuje w przypadku spełnienia przynajmniej jednego kryterium wymienionych w punktach powyżej.

W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia adalimumabem lub wystąpienia 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.

W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii. [105]

Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna w ramach wykazu otwartego (załącznik A obwieszczenia)

Poniżej przedstawiono aktualnie refundowane leki we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna (ICD-10; K50), ujęte w wykazie otwartym (załącznik A) Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 roku (Tabela 20).

Tabela 20.

Leki aktualnie refundowane w Polsce w ChLC (leki ujęte w katalogu otwartym (załącznik A)) [105]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu ChLC	OD
Azatiopryna	Azathioprine VIS, Imuran	R
Metyloprednizolon	Meprelon, Metypred, Medrol, Depo–Medrol	R ^a , 50% ^b
Prednizolon	Encortolon, Encorton	R
Budezonid	Entocort	R
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS	R
Metotreksat	Ebetrexat, Metex, Methofill, Namaxir, Methotrexat-Ebewe	R
Mesalazyna	Asamax, Pentasa, Salofalk	R
Sulfasalazyna	Salazopyrin EN, Sulfasalazin EN Krka	R

a) Poziom odpłatności dla preparatów Meprelon, Metypred, Medrol;

b) Poziom odpłatności dla preparatu Depo–Medrol;

OD – odpłatność; R – ryczałt;

4.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania leków biologicznych:

- ustekinumabu (UST),
- adalimumabu (ADA),
- infliksymabu (INF),
- oraz wedolizumabu (WED)

stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC). W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, CADTH, PBAC oraz HAS).

USTEKINUMAB

Agencje CADTH, PBAC, HAS, NICE oraz SMC wydały opinię dotyczącą finansowania UST ze środków publicznych, natomiast polska agencja (AOTMiT) jest w trakcie oceny UST leku w omawianym wskazaniu:

- Agencje CADTH i HAS pozytywnie odniosły się do finansowania UST w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC: po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii konwencjonalnej z włączeniem GKS lub leków immunosupresyjnych oraz po niepowodzeniu lub nietolerancji przynajmniej jednej terapii anty-TNF α lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania. [106, 107]
- Agencja PBAC rekomenduje stosowanie UST w leczeniu pacjentów z ciężką ChLC, nie zaleca natomiast jego finansowania w leczeniu pacjentów z przetokową postacią ChLC. [108]
- Brytyjskie agencje NICE oraz SMC rekomendują finansowanie UST, podobnie jak agencje CADTH oraz HAS, w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej ChLC w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do GKS lub leków immunosupresyjnych lub anty-TNF α . [80, 109]

INFLIKSYMAB

Rekomendacje odnośnie do finansowania INF (Remicade®) wydało 5 agencji (AOTMiT, NICE, SMC, PBAC oraz HAS). INF jest rekomendowany w:

- umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC: po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania (HAS, AOTMiT),
- ciężkiej postaci ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania (NICE),
- czynnej przetokowej postaci ChLC po niepowodzeniu standardowej terapii (antybiotyki, leki immunosupresyjne, drenaż) lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania (NICE, PBAC). [77, 78, 110–112]

Natomiast SMC wydała negatywną opinię odnośnie do finansowania INF u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania (z powodu braku zgłoszenia takiego wskazania przez producenta leku), oraz 2 negatywne opinie odnośnie do finansowania INF jako terapii podtrzymującej u chorych z ChLC o nasileniu ciężkim po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania oraz u pacjentów z czynną przetokową postacią ChLC po niepowodzeniu standardowej terapii (antybiotyki, leki immunosupresyjne, drenaż). [113–115]

Ponadto 4 agencje (HAS, CADTH, PBAC, AOTMiT) wydały rekomendacje odnośnie do finansowania INF w postaci preparatów biopodobnych (Inflectra®, Remsima®, Flixabi®, Renflexis®) do leku oryginalnego (Remicade®):

- Agencja HAS wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania Inflectra®, Remsima® i Flixabi® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania, [116–119]
- CADTH rekomenduje finansowanie Inflectra® w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z terapią standardową w ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu GKS i/lub aminosalicylanów oraz finansowanie produktu Renflexis® we wskazaniu ChLC i ChLC z przetokami, [120, 121]
- PBAC pozytywnie rekomenduje finansowanie Renflexis® w terapii ChLC, [122]
- W przetokowej postaci ChLC po niepowodzeniu standardowej terapii (antybiotyki, leki immunosupresyjne, drenaż) rekomendowane są Inflectra® (CADTH, PBAC), Flixabi®, Remsima®, Flixabi® (HAS) oraz Renflexis® (PBAC). [116–120, 122, 123]
- Natomiast polska agencja AOTMiT wydała dwie negatywne opinie w sprawie finansowania dwóch preparatów biopodobnych INF (Inflectra®, Remsima®) u chorych z czynną ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania oraz ChLC z przetokami po niepowodzeniu standardowej terapii (antybiotyki, drenaż, leczenia immunosupresyjne) w ramach zmodyfikowanego programu lekowego „ChLC (ICD-10 K50)” w wydłużonej terapii ChLC z 12 do 24 miesięcy. [124, 125]

ADALIMUMAB

Większość agencji HTA wydała pozytywne rekomendacje odnośnie do finansowania ADA (NICE, CADTH, PBAC, HAS):

- Agencja NICE rekomenduje stosowanie ADA u dorosłych z ciężką postacią ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania,

- ADA jest również rekomendowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania (CADTH, HAS),
- z kolei pozytywna rekomendacja wydana w listopadzie 2010 roku przez PBAC dotyczy finansowania ADA (produkt Humira) jedynie u chorych z ciężką, oporną na leczenie ChLC oraz w terapii przetokowej ChLC, w tym samym wskazaniu PBAC pozytywnie zarekomendował w lipcu 2018 roku inny produkt z substancją czynną ADA (Amgevita). [77, 78, 126–130]

W 2015 roku AOTMiT wydała negatywną rekomendację finansową dotyczącą wydłużenia czasu trwania terapii ADA w ChLC z 12 do 24 miesięcy.

SMC wydała 2 negatywne rekomendacje dla ADA w populacji dorosłych z ciężką oraz umiarkowaną postacią ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub z obecnością przeciwwskazań do ich stosowania. [131–133]

WEDOLIZUMAB

Prawie wszystkie agencje (za wyjątkiem AOTMiT, która nie oceniała jeszcze tego leku) wydały pozytywne rekomendacje odnośnie do finansowania WED w ChLC. Agencje dopuszczają finansowanie WED w ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego:

- po niepowodzeniu terapii anty-TNF α lub jej nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do jej stosowania (NICE),
- po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii konwencjonalnej lub lekami anty-TNF α (SMC),
- po niepowodzeniu GKS, leków immunosupresyjnych lub anty-TNF α lub w przypadku ich nietolerancji z zastrzeżeniem, że leczenie WED należy zakończyć jeśli odpowiedź kliniczna nie zostanie osiągnięta przed podaniem czwartej dawki leku (CADTH),
- po niepowodzeniu GKS, leków immunosupresyjnych i anty-TNF α , a także w przypadku nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do stosowania tych grup leków (HAS),
- natomiast agencja PBAC pozytywnie rekomenduje stosowanie WED u dorosłych z ciężką postacią ChLC. [79, 134–137]

Zestawienie rodzaju rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 21) oraz w Aneksie (Tabela 36).

Tabela 21.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków biologicznych stosowanych w leczeniu ChLC

Substancja czynna	Produkt leczniczy	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
Ustekinumab	Stelara®	W toku [138]	PR [80]	PR [109]	PR [107]	PR ^b [108]	PR [106]
						NR ^b [108]	
Inflixymab	Remicade®	PR [110]	PR [77, 78]	NR ^c [113–115]	x	PR [111]	PR [112]
	Inflectra®	NR ^a [125]	x	x	PR [120]	PR [123]	PR [116, 117]
	Remsima®	NR ^a [124]	x	x	x	x	PR [116, 118]
	Flixabi® ^d / Renflexis® ^d	x	x	x	PR [121]	PR [122]	PR [116, 119]
Adalimumab	Humira®	NR ^a [133]	PR [77, 78]	NR ^e [131, 132]	PR [127]	PR [128] PR [130]	PR [129]
Wedolizumab	Entyvio®	x	PR ^f [79]	PR [134]	PR ^g [136]	PR [135]	PR [137]

NR – negatywna rekomendacja, PR – pozytywna rekomendacja; x – brak rekomendacji

a) Wniosek o wydłużenie czasu stosowania z 12 miesięcy do 24 miesięcy.

b) Pozytywna rekomendacja we wskazaniu ciężka ChLC [108], negatywna rekomendacja we wskazaniu przetokowa ChLC [108].

c) Negatywna rekomendacja we wskazaniu ciężka ChLC [115] oraz przetokowa ChLC. [114] Negatywna rekomendacja we wskazaniu umiarkowana ChLC [113], spowodowana brakiem zgłoszenia takiego wskazania przez producenta leku.

d) Renflexis® jest preparatem biopodobnym INF (Remicade®). W Australii i w Kanadzie INF występuje pod nazwą handlową Renflexis® a w Unii Europejskiej jako Flixabi®.

e) Negatywna rekomendacja we wskazaniu ciężka postać ChLC. [132]. Negatywna rekomendacja we wskazaniu umiarkowana postać ChLC [131], spowodowana brakiem zgłoszenia takiego wskazania przez producenta leku.

f) Wedolizumab jest rekomendowany gdy firma spełni warunek finansowy: obniży cenę leku w ramach programu dostępu do leku.

g) Leczenie wedolizumabem należy zakończyć jeśli odpowiedź kliniczna nie zostanie osiągnięta przed podaniem czwartej dawki leku. Dodatkowo koszty leczenia wedolizumabem nie powinny przekraczać planu kosztowego najtańszej alternatywnej terapii biologicznej.

5. AKTUALNA PRAKTYKA LECZENIA

Dane NFZ udostępnione przez AOTM w analizie weryfikacyjnej dla leku Remsima wskazują, że w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” w latach 2012–2014 obserwowano wzrost liczby pacjentów objętych programem – od 670 chorych w 2012 roku do 968 pacjentów w 2014 roku, przy czym udział procentowy ADA oraz INF utrzymywał się na tym samym poziomie (ok. 50%). W 2015 roku programem objętych było 818 pacjentów, spośród których 53% leczonych było ADA, jednak nie podano z jakiego okresu 2015 roku pochodzą przedstawione dane źródłowe (Tabela 22). Z kolei na podstawie sprawozdań z działalności NFZ oszacowano, że w 2016 i w 2017 roku w ramach wspomnianego programu lekowego (B.32) terapię anti-TNF α stosowało łącznie 1 350 i 1 505 pacjentów (Tabela 22). [139, 140]. Ze sprawozdań z działalności NFZ za okres I półrocza 2018 roku wynika, że w okresie tym w ramach programu lekowego (B.32) leczenie anti-TNF α stosowało łącznie 1 364 pacjentów, z czego 31% pacjentów leczonych było ADA, a 69% INF. [141]

Tabela 22.
Liczba pacjentów^a leczonych w programie lekowym leczenia ChLC (B.32) [139–142]

Substancja czynna	2012 rok	2013 rok	2014 rok	2015 ^b rok	2016 ^c rok	2017 rok	I półrocze 2018 rok
INF	317	376	497	383	778	923	942
ADA	353	382	471	435	572	582	422
Łącznie	670	758	968	818	1350	1505	1364

a) Niepowtarzalne numery PESEL; u pacjentów w danym roku mogły być zastosowane obie substancje.

b) Dane nie obejmują całego roku. W cytowanym źródle nie podano okresu (miesiący) 2015 roku, z którego pochodzą dane.

Zidentyfikowano ponadto 2 badania (Domżał-Magrowska 2011 oraz Eder 2015) dotyczące aktualnej praktyki leczenia ChLC w polskich ośrodkach.

W badaniu Domżał-Magrowska z 2011 roku analizą objęto 43 pacjentów z ChLC poddanych leczeniu w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, których w okresie od 2008 do 2010 roku zakwalifikowano do terapii biologicznej. Większość chorych leczona była INF (48,8%), natomiast pozostali pacjenci otrzymali ADA (26%). Terapię obejmującą zarówno INF i ADA otrzymało z kolei 26% chorych (Tabela 23). [143]

W pracy Eder 2015 zaprezentowano wyniki retrospektywnej analizy bezpieczeństwa leków z grupy anti-TNF α w grupie pacjentów z zapalnymi chorobami jelit, leczonych w Oddziale Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Spośród 146 pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, leczonych anti-TNF α w latach 2009–2015 w ww. ośrodku, pacjenci z ChLC stanowili 92% (134 pacjentów). INF otrzymało 55% pacjentów, a ADA 42% chorych. Z kolei u 3% pacjentów zastosowano oba leki – u wszystkich początkowo stosowany był INF, który zamieniono na ADA (Tabela 23). [144]

Tabela 23.
Leki stosowane w terapii ChLC – jednośrodkowe badania dotyczące populacji polskiej

Leczenie	Domżał-Magrowska 2011 [143]	Eder 2015* [144]	
	Dane dla lat 2008–2010	Dane dla lat 2009–2015	
Leczenie konwencjonalne (n/N (%))			
GKS	bd	77/176 (44%)	
Azatiopryna (lek immunosupresyjny)	bd	107/176 (61%)	
Aminosalicylany	bd	158/176 (90%)	
Antybiotyki	bd	65/176 (37%)	
Leczenie biologiczne – anty-TNFα (n/N (%))			
	Ogółem	21/43 (49%)	103/188 (55%)
INF	Tylko indukcja	11/43 (26%)	bd
	Indukcja i podtrzymanie	10/43 (23%)	bd
	Ogółem	11/43 (26%)	79/188 (42%)
ADA	Tylko indukcja	2/43 (5%)	bd
	Indukcja i podtrzymanie	9/43 (21%)	bd
	INF→ADA (podano tylko ogółem)	5/43 (12%)	6/188 (3%)
	ADA→INF (podano tylko ogółem)	3/43 (7%)	bd
	Naprzemienne stosowanie w kilku cyklach	3/43 (7%)	bd

*W badaniu Eder 2015 dane dotyczące leczenia biologicznego podano w odniesieniu do całej grupy pacjentów uwzględnionej w ramach programu leczenia lekami biologicznymi tj. 188 pacjentów (176 z ChLC i 12 z wrzodziejącym zapaleniem jelit).

Odnaleziono także badanie kwestionariuszowe Holko 2016 ukierunkowane na ocenę jakości życia oraz kosztów pośrednich ChLC w Polsce. Badanie zostało przeprowadzone pomiędzy 14 listopada a 7 grudnia 2015 roku na grupie 207 pacjentów z ChLC. Pacjenci odpowiadający na pytania z kwestionariusza znajdowali się zarówno w fazie remisji jak i okresie aktywności ChLC. Zgodnie z przedstawionymi wynikami badania leki z grupy anty-TNFα w okresie remisji (leczenie podtrzymujące) stosowało 11% pacjentów, a w okresie aktywnej choroby (leczenie indukcyjne) – 17% pacjentów (Tabela 24). [145]

Tabela 24.
Charakterystyka stosowanego leczenia oraz nasilenia choroby u pacjentów biorących udział w badaniu kwestionariuszowym Holko 2016 [145]

Stosowane leki	Pacjenci z remisją (N = 93)	Pacjenci z aktywną chorobą (N = 105)	Wszyscy pacjenci (N = 200)*	p**
Stosowane leczenie				
Mesalazyna, sulfalazyna	75/96 (81%)	90/105 (86%)	166/200 (83%)	0,339
Azatiopryna, merkaptopuryna, MTX	52/93 (56%)	50/105 (48%)	104/200 (52%)	0,244
Budezonid, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon	13/93 (14%)	37/105 (35%)	51/200 (26%)	0,001
INF lub ADA	10/93 (11%)	18/105 (17%)	28/200 (14%)	0,198
Leczenie chirurgiczne	38/93 (41%)	53/105 (52%)	92/200 (47%)	0,138

6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW

Poniżej przedstawiono charakterystykę interwencji (UST) oraz potencjalnych komparatorów obejmujących aktualnie refundowane w Polsce terapie ChLC (ADA, INF oraz leczenie stosowane w ramach BSC).

6.1. Ustekinumab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC05. [59]

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerskimi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. *natural killer*) oraz różnicowanie komórek CD4⁺ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów i choroba Crohna. [59]

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów i chorobie Crohna przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób. [59]

U pacjentów z chorobą Crohna leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej. [59]

Postać farmaceutyczna

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ przeciwko interleukinie (IL)-12/23, wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA. [59]

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Stelara 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,

Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu (5 mg/ml). Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego. [59]

- Stelara 45 mg oraz 90 mg, roztwór do wstrzykiwań;

Każda fiolka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu (Stelara 45 mg) oraz 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu (Stelara 90 mg). Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. [59]

- Stelara 45 mg oraz 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu (Stelara 45 mg) oraz 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu (Stelara 90 mg). Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. [59]

Wskazania do stosowania

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) jest wskazany w leczeniu:

- choroby Crohna,
- łuszczycy plackowatej,
- łuszczycowego zapalenia stawów (PsA); [59]

Choroba Crohna

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNFα, lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii. [59]

Łuszczyca plackowata

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A). [59]

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczyca plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii. [59]

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) jest niewystarczająca. [59]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Choroba Crohna

Leczenie ustekinumabem (produktem leczniczym Stelara) rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu Stelara 130 mg zgodnie z Tabelą 26. [59]

Tabela 26.
Początkowe dożylnie dawkowanie ustekinumabu (produktu leczniczego Stelara) [59]

Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka ^a	Liczba fiolek produktu leczniczego Stelara 130 mg
≤55 kg	260 mg	2
>55 kg do ≤85 kg	390 mg	3
>85 kg	520 mg	4

a) Około 6 mg/kg.

Pierwszą dawkę podskórną ustekinumabu (produktu leczniczego Stelara) 90 mg należy podać w 8 tyg. tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tyg.. [59]

Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tyg. od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. [59]

Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tyg., mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tyg.. Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tyg. lub co 12 tyg. [59]

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów nie wykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tyg. leczenia, lub po 16 tyg. od zmiany na dawkowanie co 8 tyg.. [59]

Podczas leczenia ustekinumabem (produktem leczniczym Stelara) można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem leczniczym Stelara, można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub je odstawić zgodnie ze standardami postępowania. [59]

W razie przerwania leczenia, wznowienie leczenia podskórną dawką podawaną co 8 tyg. jest bezpieczne i skuteczne. [59]

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki ustekinumabu (produktu leczniczego Stelara) u pacjentów w podeszłym wieku. [59]

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań ustekinumabu (produktu leczniczego Stelara) w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. [59]

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ustekinumabu (produktu leczniczego Stelara) w leczeniu choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. [59]

Sposób podawania

Ustekinumab – produkt leczniczy Stelara 130 mg jest wyłącznie do stosowania dożylnego. Należy go podawać przez co najmniej godzinę. [59]

Ustekinumab – produkt leczniczy Stelara 45 mg i 90 mg fiołki lub ampułkostrzykawki podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą. [59]

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać produkt Stelara. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjenci lub ich opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia przepisanej ilości produktu Stelara, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. [59]

Przeciwwskazania

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia:
 - zakażenia: aktywna postać gruźlicy,
 - reakcje nadwrażliwości: reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości,
 - szczepienia: żywymi szczepionkami wirusowymi lub bakteryjnymi (takimi jak *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)). [59]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 27.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ustekinumabu (produktu leczniczego Stelara) w leczeniu choroby Crohna^a [59]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
–	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zawroty głowy, bóle głowy, ból jamy ustnej i gardła, biegunka, nudności, wymioty, świąd, ból pleców, ból mięśni, ból stawów, uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

a) Dane na temat bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Crohna u dorosłych, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Crohna.

Status rejestracyjny

Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) w dniu 16 stycznia 2009 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 19 września 2013 roku. [59]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 roku, ustekinumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniu ChLC. Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) jest dostępny bezpłatnie jedynie w ramach programu lekowego B.47 – „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (produkt leczniczy Stelara 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce). [105]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 28.
Preparaty ustekinumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [87]

Preparat	Wytwórca
Stelara	Janssen Biologics B.V.

6.2. Adalimumab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α). Kod ATC: L04AB04. [62]

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM). [62]

Postać farmaceutyczna

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. [62]

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz 0,4 ml lub 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu. Roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty, bezbarwny. [62]

- Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka 0,4 ml lub 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu. Roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty, bezbarwny. [62]

- Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej

Każda ampułko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu. Roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty, bezbarwny. [62]

Wskazania do stosowania

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) jest wskazany w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów,
- młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych),
- osiowej spondyloartropatii,
- łuszczycowego zapalenia stawów,
- łuszczycy,
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży,
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (*Hidradenitis Suppurativa*, HS),
- choroby Leśniowskiego-Crohna,
- choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- zapalenia błony naczyniowej oka. [62]

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych. [62]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania adalimumabu (produktu leczniczego Humira) w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tyg. 0., a następnie 40 mg w 2. tyg.. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tyg. 0. (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tyg.. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji. [62]

Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie adalimumabu (produktu leczniczego Humira), a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie adalimumabu

(produktu leczniczego Humira). Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tyg. od podania poprzedniej dawki jest niewielkie. [62]

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej. [62]

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg adalimumabu (produktu leczniczego Humira) co tydzień. [62]

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tyg. może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tyg. włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia. [62]

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania. [62]

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania adalimumabu (produktu leczniczego Humira) w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania. [62]

Sposób podawania

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Leczenie adalimumabem (produktem leczniczym Humira) powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt Humira jest wskazany. [62]

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. [62]

Przeciwwskazania

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (grzybicze zakażenia inwazyjne), szczepienie żywymi szczepionkami,
- umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA). [62]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 29.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem adalimumabu (produktu leczniczego Humira) [62]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
<p>zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka (w tym złuszcząca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia);</p>	<p>zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zakażenia, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów, rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny, leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi, nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa), hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, odwodnienie, zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność, parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego, pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka, zawroty głowy, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwawkę, astma, duszność, kaszel, krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej), pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycza krostkowa dłoni i stóp)^a, pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie^a, świąd, skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi), zaburzenia czynności nerek, krwiomocz, bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka^a, zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboloplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zaburzenia gojenia;</p>

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

a) W tym dane z doniesień spontanicznych.

Status rejestracyjny

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) w dniu 8 września 2003 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 8 września 2008 roku. [62]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 roku, adalimumab (produkt leczniczy Humira) jest dostępny bezpłatnie w ramach następujących programów lekowych:

- B.32 – „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)” (produkt leczniczy Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz strzykawce),
- B.33 – „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” (produkt leczniczy Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz strzykawce),
- B.35 – „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” (produkt leczniczy Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce),

- B.36 – „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)” (produkt leczniczy Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce),
- B.47 – „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (produkt leczniczy Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce). [105]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 30.
Preparaty adalimumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [87]

Preparat	Wytwórca
Humira	AbbVie Biotechnology GmbH

6.3. Infliksymab

Grupa farmakoterapeutyczna

Inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α), kod ATC: L04AB02. [61, 63–65]

Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α – ang. *tumour necrosis factor*) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β). [61, 63–65]

Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α w różnorodnych testach biologicznych *in vitro*. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF α . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby umożliwiał gojenie uszkodzonych stawów. *In vivo*, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF α . [61, 63–65]

Postać farmaceutyczna

Infliksymab (produkt leczniczy Remicade, Remsima, Inflectra, Flixabi) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu, będącego chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym przez myszą linię komórkową hybridoma przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA. Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu. Proszek do

sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji. Proszek jest w postaci liofilizowanej białej peletki. [61, 63–65]

Wskazania do stosowania

Infliksymab (produkt leczniczy Remicade) jest wskazany w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS),
- choroby Crohna u dorosłych,
- choroby Crohna u dzieci i młodzieży,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży,
- zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- łuszczycowego zapalenia stawów,
- łuszczycy. [61, 63–65]

Choroba Crohna

Infliksymab (produkt leczniczy Remicade) jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). [61, 63–65]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tyg. od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tyg. na podanie pierwszej infuzji. [61, 63–65]

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

- podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tyg. po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tyg. lub
- ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie (jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, produkt leczniczy Remicade można podać ponownie w ciągu 16 tyg. od ostatniej infuzji; pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego). [61, 63–65]

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. [61, 63–65]

Postać czynna choroby Crohna z przetokami

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tyg. 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 infliksymbem. [61, 63–65]

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

- podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg. lub
- 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 tyg. (jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, produkt leczniczy Remicade można podać ponownie w ciągu 16 tyg. od ostatniej infuzji; pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego). [61, 63–65]

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. [61, 63–65]

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. [61, 63–65]

Sposób podawania

Infliksymab (produkt leczniczy Remicade) powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godz.. Wszystkich pacjentów, którym podano produkt leczniczy Remicade należy obserwować przez co najmniej 1-2 godz. 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. [61, 63–65]

Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godz. wlewy produktu leczniczego Remicade (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godz.. [61, 63–65]

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 >6 mg/kg mc. [61, 63–65]

Przeciwwskazania

Infliksymab (produkt leczniczy Remicade) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na infliksymab w wywiadzie, na inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku,
- gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne,
- umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (NYHA klasa III/IV). [61, 63–65]

Zdarzenia niepożądane

Tabela 31.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu (produktu leczniczego Remicade) [61, 63–65]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból;	zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień), neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego, depresja, bezsenność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczułica, parestezja, zapalenie spojówek, tachykardia, kołatania serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy, zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców, zakażenie układu moczowego, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk;

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

Status rejestracyjny

Infliksymab (produkt leczniczy Remicade) w dniu 13 sierpnia 1999 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 2 lipca 2009 roku. [64]

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 roku, infliksymab jest dostępny bezpłatnie w ramach następujących programów lekowych:

- B.32 – „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” (produkt leczniczy Inflectra, Remicade, Remsima),
- B.32a – „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” (produkt leczniczy Flixabi),
- B.33 – „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” (produkt leczniczy Inflectra, Remicade, Remsima, Flixabi),
- B.35 – „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” (produkt leczniczy Inflectra, Remicade, Remsima, Flixabi),
- B.36 – „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)” (produkt leczniczy Inflectra, Remicade, Remsima, Flixabi),
- B.47 – „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (produkt leczniczy Remsima, Flixabi),
- B.55 – „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” (produkt leczniczy Inflectra, Remsima, Flixabi). [105]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 32.
Preparaty infliksymabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [87]

Preparat	Wytwórca
Inflectra	Hospira Enterprises B.V.
Remicade	Janssen Biologics B.V.
Remsima	Biotec Services International Ltd.
Flixabi	Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

6.4. Najlepsza terapia wspomagająca (BSC)

W ramach terapii ChLC pacjenci, dla których leczenie biologiczne jest niedostępne/było nieskuteczne, mogą otrzymywać najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*), tj. leki, które są objęte refundacją w Polsce i wchodzą w skład grup:

- aminosalicylanów (5-ASA),
- glikokortykosteroidów (GKS),
- leków immunosupresyjnych.

Tabela 33.
Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC – budezonid, merkaptopuryna, azatiopryna, metotreksat, mesalazyna, sulfasalazyna

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu ChLC [104]	OD [104]	Kod ATC	Data pierwszej rejestracji	Bardzo częste AE	Częste AE
Azatiopryna [94, 95]	Azathioprine VIS, Imuran	R	L04AX01	08.11.1974	Zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne u pacjentów po transplantacjach otrzymujących azatioprynę w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, zahamowanie czynności szpiku kostnego ^a , leukopenia;	Małopłytkowość, nudności ^{b,c} , wymioty ^c , jadłowstręt ^c , reakcje nadwrażliwości: gorączka, bóle mięśni i stawów, spadki ciśnienia krwi i zaburzenia rytmu serca, zastój żółci i zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby ^d (stanowiące zagrożenie życia pacjenta);
Budezonid [93]	Entocort	R	A07EA06	23.07.1999	x	Kołatanie serca, zahamowanie wydzielania endogennego ACTH i kortyzolu, objawy charakterystyczne dla zespołu Cushinga, niewyraźne widzenie, dyspepsja, hipokaliemia, skurcze mięśni, zmiany zachowania takie jak nerwowość, bezsenność i zmiany nastroju, zaburzenia miesiączkowania, reakcje skórne (pokrzywka, osutka), osłabienie odporności na zakażenia;
Merkaptopuryna [96]	Mercaptopurinum VIS	R	L01BB02	05.06.1979	x	Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zahamowanie czynności szpiku kostnego mogące utrzymywać się dość długo po odstawieniu leku, leukopenia i trombocytopenia i mogą one pojawić się po wielu tygodniach, a nawet miesiącach od chwili zakończenia terapii 6-merkaptopuryną, zahamowanie czynności szpiku ma często związek z aktywnością enzymu metylotransferazy tiopurynowej (TPMT); zaburzenia nerek i dróg moczowych: hyperurykemia - zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi i (lub) hyperurykozuria – zwiększone wydalanie kwasu moczowego z moczem oraz napad dny moczanowej; zaburzenia układu metabolizmu i odżywiania: nudności (zwłaszcza w początkowym okresie terapii), wymioty, utrata apetytu, żółtaczką, a także zwiększenie stężenia: bilirubiny związanej, transaminaz i fosfatazy a kalicyznej; zaburzenia czynności wątroby i żółtaczką cholestatyczną zwykle szybko ustępują po przerwaniu leczenia;
Metotreksat [97–99, 147, 148]	Ebetrexat, Metex, Methofill, Namaxir, Methotrexat-Ebewe,	R	L01BA01	10.11.1999	Zaburzenia żołądka i jelit ^e : utrata apetytu/łaknienia, zmniejszenie łaknienia, nudności, wymioty, ból brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła ^f , niestrawność; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie	Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia ^h , małopłytkowość ^h , niedokrwistość ^h ; zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, uczucie zmęczenia, senność, parestezje; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: powłknięcie płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej z wysiękiem oraz zgon związany z tymi powłknięciami ^g , zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią,

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu ChLC [104]	OD [104]	Kod ATC	Data pierwszej rejestracji	Bardzo częste AE	Częste AE
					aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz: AlAT, AspAT; fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny; zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zmniejszona odporność na zakażenia, zapalenie gardła; zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy ¹ ;	objawy wskazujące na możliwość poważnego uszkodzenia płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc): suchy kaszel bez odpluwania/odkaszuszania, suchy, nieproduktywny kaszel, duszność i gorączka; zaburzenia żołądka i jelit ² : biegunka ¹ , owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, rumień, świąd, osutka; zaburzenia metabolizmu i odżywiania: jadłowstręt; zaburzenia oka: nieostre widzenie; zaburzenia naczyniowe: zapalenie naczyń krwionośnych, krwawienia w różnych częściach ciała; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: dreszcze, złe samopoczucie;
Mesalazyna [100, 101, 149–153]	Asamax, Pentasa, Salofalk	R	A07EC02	21.03.1996	x	Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy; zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka (w tym pokrzywka, wysypka rumieniowa);
Sulfasalazyna [102, 103]	Salazopyrin EN, Sulfasalazin EN Krka	R	A07EC01	06.09.1980	Zaburzenia żołądka i jelit: zaburzenia żołądkowe, nudności;	Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia; zaburzenia metabolizmu i odżywiania: utrata apetytu; zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia smaku; zaburzenia ucha i błędnika: szum w uszach; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel; zaburzenia żołądka i jelit: bóle brzucha, biegunka ¹ , wzdęcia, wymioty ¹ ; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: skaza krwotoczna ¹ , świąd; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów; zaburzenia nerek i dróg moczowych: proteinuria; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka;

a) Zależne od stosowanej dawki, zwykle przemijające zahamowanie czynności szpiku kostnego, objawiające się najczęściej leukopenią, lecz niekiedy również niedokrwistością i małopłytkowością, rzadko agranulocytozą, pancytopenią i niedokrwistością aplastyczną. Działanie to występuje zwłaszcza u pacjentów predysponowanych do toksycznego uszkodzenia szpiku, takich jak osoby z niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT), z niewydolnością nerek lub wątroby oraz u pacjentów, którym nie zmniejszono dawek produktu leczniczego Imuran, podczas jednoczesnego podawania allopurynolu.

b) U nielicznych pacjentów występują nudności po pierwszym podaniu aza iopryny.

c) Zwłaszcza po większych dawkach.

d) Szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów stosujących długotrwałą terapię azatiopryną. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyniowych, płamicę wątrobową, zarastanie naczyń wątrobowych oraz regeneracyjny przyrost guzkowy. W niektórych przypadkach odstawienie azatiopryny powodowało, tymczasowo lub na stałe, ustąpienie objawów i poprawę histopatologicznego obrazu wątroby.

e) Jeśli wystąpi biegunka lub owrzodzenie w obrębie jamy ustnej i gardła, konieczne może być przerwanie leczenia ze względu na ryzyko perforacji przewodu pokarmowego lub krwotocznego zapalenia jelit.

f) Zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po podaniu metotreksatu (także zapalenie dziąseł, a nawet zapalenie jelit).

g) Niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem. Najczęstszymi objawami są: ogólne złe samopoczucie; suchy, drażniący kaszel; skrócenie oddechu przechodzące w duszność spoczynkową, ból w klatce piersiowej; gorączka. Podejrzanie wystąpienia tych powikłań wymaga natychmiastowego przerwania leczenia metotreksatem i wykluczenia zakażenia (w tym zapalenia płuc). Po podaniu doustnym i dokałanowym zgłaszano ostre obrzęk płuc.

h) Zahamowanie czynności szpiku kostnego (najczęściej objawia się leukopenią, ale może wystąpić także małopłytkowość lub niedokrwistość. Każdy z tych objawów może występować w postaci izolowanej lub łącznie).

i) Po większych dawkach metotreksatu obserwowano występowanie afazji, niedowładów lub niedowładu połowicznego i drgawek.

j) Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

OD – odpiatność; R – ryczałt;

Tabela 34.
Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC – metyloprednizolon i prednizolon

Lek
<p>Lek: metyloprednizolon [88, 154–158] Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu ChLC [105]: Meprelon, Metypred, Medrol, Depo–Medrol Opłatność: Ryczałt^c, 50%^d Kod ATC: H02AB04 Data pierwszej rejestracji: 20.07.1977</p>

- Zdarzenia niepożądane^a
- Układ hormonalny, metabolizm, gospodarka wodno-elektrolitowa/zaburzenia endokrynologiczne oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania: niedoczynność kory nadnerczy i wywołanie zespołu Cushinga (typowymi objawami są twarz księżycowata, otyłość tułowiowa, zaczerwienienie twarzy, nadmiar płynów ustrojowych), pierwsze objawy jatrogennego zespołu Cushinga zazwyczaj dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia, supresja i zanik nadnerczy, na skutek czego stres spowodowany np. operacją lub zakażeniem może prowadzić do hipotonii, hipoglikemii, a nawet zgonu, jeśli poziom steroidów nie zostanie podwyższony w celu opanowania stresu, niedoczynność przysadki, zespół odstawienia steroidów, odwracalna tłuszczakowatość nadoponowa, nasierdzia lub śródpiersia, zatrzymanie sodu z powstawaniem obrzęków, zatrzymanie płynów, zwiększone wydalanie potasu, któremu może towarzyszyć hipokaliemia (ryzyko zaburzeń rytmu), dyslipidemia, hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia, lipomatoza, alkalozja hipokaliemiczna, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie tolerancji glukozy, cukrzyca, zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (lub doustne leki przeciwcukrzycowe u osób chorych na cukrzycę), zwiększenie łaknienia (co może prowadzić do zwiększenia wagi), nasilenie rozkładu białka, zahamowanie/opóźnienie wzrostu u dzieci, zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (brak krwawienia miesięczkowego, nieregularne miesiączkowanie, hirsutyzm, zaburzenia wzrodo);
- skóra/ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rozstępy skórne, czerwone rozstępy, zanik skóry/ atrofia skóry, teleangiektazje, zwiększona podatność naczyń włosowatych na uszkodzenie/zwiększona łamliwość naczyń włosowatych, wybroczyny, siniaki, krwawienie skórne na pewnym obszarze, wylewy krwi, nadmierne owłosienie/hirsutyzm, trądzik steroidowy, przedłużone/opóźnione gojenie się ran, zapalenie skóry wokół ust podobne do trądziku różowatego, zmiany pigmentacji skóry, hiperpigmentacja skóry, hipopigmentacja skóry, reakcje nadwrażliwości, np. wysypka polekowa, zanik tkanki podskórnej po podaniu domięśniowym lub dostawowym, ropień aseptyczny, przebarwienia, odbarwienia, a w rzadkich przypadkach zanik tkanki tłuszczowej, posteroïdowe zapalenie tkanki podskórnej: rumieniowe twarde, ciepłe guzki, pojawiające się w ciągu dwóch tygodni od przerwania leczenia (zmiany ustępujące samoistnie), obrzęk naczynioruchowy, wybroczyny punktowe, wylewy podskórne, rumień, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, pokrzywka, trądzik;
- mięśnie i kości/kości/zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni, zanik włókien, miopatia, osłabienie mięśni, w przypadku miastenii odwracalne zwiększenie osłabienia mięśni skutkujące wystąpieniem przełomu miastenicznego, wywołanie ostrej miopatii w przypadku równoczesnego podawania niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, osłabienie mięśni i zanik mięśni, osteoporoza (występują w zależności od dawki, są możliwe nawet przy krótkotrwałym stosowaniu leku), osteoporoza w ciężkich przypadkach prowadząca do ryzyka złamań kości, jałowe martwice kości (głowy kości ramiennej i głowy kości udowej)/martwice kości (np. głowy kości ramiennej i udowej)/ martwica beznacyniowa kości, zwykle w obrębie głowy kości udowej lub ramiennej, martwica kości, patologiczne złamania, artropatia neuropatyczna, bóle stawów, zahamowanie wzrostu, zerwanie ścięgna, mięsak Kaposiego;
- układ nerwowy, zaburzenia psychiczne: depresja, ciężkie depresje, drażliwość, zmiany osobowości, zmiany nastroju, euforia, zwiększenie napędu/motywacji i apetytu, psychozy, zaburzenia snu, łagodne zaburzenia psychiczne (takie jak poprawa samopoczucia, lepsza koncentracja, bezsenność i inne zmiany nastroju, od niewielkiej euforii do łagodnych stanów maniakałnych) zazwyczaj ustępujące samoistnie, depresja, otępienie i psychoza, które wymagają zmniejszenia dawek, przerwania leczenia, a w najcięższych przypadkach leczenia przeciwpsychotycznego, zaburzenia afektywne (w tym nastrój depresyjny, nastrój euforyczny, chwiejność emocjonalna, uziemienie od leków, myśli samobójcze), zaburzenia psychotyczne (w tym mania, urojenia, omamy i schizofrenia), zaburzenia psychiczne, zmiany osobowości, stan splątania, zaburzenia lękowe, wahania nastroju, nieprawidłowe zachowanie, rzekomy guz mózgu (szczególnie u dzieci), pojawienie się objawów dotychczas nie obserwowanej padaczki i zwiększenie skłonności do wystąpienia drgawek w przebiegu istniejącej padaczki, pojawienie się objawów ukrytej padaczki i zwiększenie skłonności do drgawek w padaczce z objawami, izolowane przypadki różnych organicznych zespołów mózgowych (takich jak łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe i napady drgawkowe), lipomatoza nadtwardówkowa, zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego [z tarczą zastoinową (łagodne nadciśnienie śródczaszkowe)], drgawki, amnezja, zaburzenia poznawcze, zawroty głowy, ból głowy;
- przewód pokarmowy/ zaburzenia żołądka i jelit: wrzody żołądka lub dwunastnicy, wrzody żołądka i jelit z ryzykiem perforacji (na przykład z zapaleniem otrzewnej), krwawienie z żołądka lub dwunastnicy/jelit, zapalenie trzustki, dolegliwości w nadbrzuszu, zwiększone ryzyko krwawienia i perforacji w przypadku chorób podstawowych lub współistniejących, takich jak choroba wrzodowa, zapalenie trzustki, odcinkowe zapalenie jelita krętego i wrzodziejące zapalenie jelita, wrzody trawienne (z możliwą perforacją wrzodu trawiennego i krwawieniem z wrzodów trawiennych), wrzodziejące zapalenie przełyku, zapalenie przełyku, rozdęcie brzucha, ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności;
- układ krążenia/ zaburzenia naczyniowe: zapaść naczyniowa, niedociśnienie tętnicze, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi/ nadciśnienie tętnicze, zwiększenie ryzyka miażdżycy i zakrzepicy, zakrzepica, zapalenie naczyń (także jako zespół odstawienny po długotrwałej kuracji);

Lek

- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne prowadzące do zgonu, zator tętnicy płucnej, czkawka;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego/zaburzenia układu immunologicznego: umiarkowana leukocytoza, leukocytoza (początkowo, odwracalna w przebiegu leczenia), limfopenia, eozynopenia, poliglobulia, policytomia, całkowita liczba leukocytów ulega podwyższeniu, spada liczba eozynofiliów, monocytów i limfocytów, zmniejsza się masa tkanki limfatycznej, skłonność do trombocytozy. zwiększenia krzepliwości krwi (ryzyko zakrzepicy), wybroczyny podskórne, plamica oraz zespół błękitnego palucha, osłabienie układu immunologicznego, ciężkie reakcje anafilaktyczne z zapaścią krążeniową, zatrzymaniem akcji serca, zaburzeniami rytmu serca, skurczem oskrzeli i (lub) obniżeniem/podwyższeniem ciśnienia tętniczego krwi, osłabienie obrony immunologicznej ze zwiększeniem ryzyka zakażenia (niektóre choroby wirusowe, takie jak ospa wietrzna, opryszczka albo – podczas wirerii – półpasiec, mogą mieć ciężki przebieg, nawet prowadzący do zgonu), maskowanie zakażeń, nasilenie utajonych zakażeń/ ujawnienie zakażeń utajonych, reakcje alergiczne, nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna;
- oczy/zaburzenia oka: zaćma, szczególnie ze zmętnieniem podtorebkowym w części tylnej (zaćma tylna podtorebkowa), podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, jaskra, zaćma, nasilenie owrzodzenia rogówki/ pogorszenie objawów wrzodu rogówki, nasilenie zapalenia wywołanego przez wirusy, bakterie lub grzyby, centralna retinopatia surowicza, ślepotą⁹, wytrzeszcz;
- zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca, zatrzymanie akcji serca, nasilenie się zastoju w płucach w przebiegu niewydolności lewokomorowej, zastoinowa niewydolność serca (u podatnych pacjentów);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: wstrzyknięcie w tkankę tłuszczową może powodować miejscowy zanik tkanki tłuszczowej, zespół odstawienia, bóle głowy, nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, anoreksja, osłabienie, zaburzenia emocjonalne i gorączka, ciężkie zaburzenia psychiczne i łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, zakończone zgonem przypadki niewydolności kory nadnerczy po nagłym odstawieniu gl kokortykosteroidów, u pacjentów z chorobami reumatycznymi po przerwaniu leczenia może wystąpić „rzekomy reumatyzm posteroიდowy”, nieznaczne nasilenie retencji soli i wody, jałowy ropień, obrzęk obwodowy, osłabione gojenie, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, rozdrażnienie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia;
- badania diagnostyczne: zwiększenie masy ciała, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, zmniejszenie tolerancji na węglowodany, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, ujemny bilans azotowy (ze względu na katabolizm białka), zwiększenie stężenia wapnia w moczu, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zahamowanie odpowiedzi na testy skórne;
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: kortykosteroidy mogą zaostrzać istniejące infekcje i maskować objawy infekcji, ponadto może być opóźnione gojenie ran oraz powstawanie tkanki bliznowatej, zakażenia oportunistyczne, zakażenia, zapalenie otrzewnej, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: zwiększone ryzyko kamicy moczowej i niewielki wzrost liczby leukocytów i erytrocytów w moczu;
- zaburzenia ucha i błędnika: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: złamanie kompresyjne kręgosłupa, zerwanie ścięgna;

Lek

Lek: prednizolon [85, 86]
Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu ChLC [104]: Encortolon, Encorton
Odpłatność: Ryczałt
Kod ATC: H02AB06, H02AB07
Data pierwszej rejestracji: 17.02.1972

- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: osłabienie mięśni, miopatia steroidowa (częściej występuje u kobiet; zwykle rozpoczyna się od mięśni obręczy biodrowej i rozszerza się na proksymalne mięśnie barku i ramienia; rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich;
- zaburzenia żołądka i jelit: wrzód trawienny/owrzodzenie żołądka i jelit i ich następstwa: perforacje, krwawienia; perforacje jelita grubego lub cienkiego, szczególnie u pacjentów ze stanem zapalnym w obrębie jelit; zapalenie trzustki; wzdęcia; wrzodziejące zapalenie przełyku, zaburzenia trawienia, nudności, zwiększone łaknienie;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rozstęp skóry, trądzik, utrudnione gojenie ran, wybroczyny i wylewy krwawe, rumień, nasilone pocenie; alergiczne zapalenie skóry; pokrzywka; obrzęk naczynioruchowy;
- zaburzenia układu nerwowego: wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (guz mózgu rzekomy - najczęściej u dzieci, zwykle po zbyt szybkim zmniejszeniu dawki, objawami są bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie), drgawki, zawroty głowy i bóle głowy;
- zaburzenia endokrynologiczne: wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki (u pacjentów leczonych dawkami powyżej 5 mg prednizolonu na dobę), szczególnie w sytuacjach stresowych, jak choroba, uraz, zabieg operacyjny, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci, zaburzenia cyklu miesięczkowego, zmniejszona tolerancja węglowodanów, ujawnienie cukrzycy i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki hipoglikemizujące u pacjentów z jawną cukrzycą, hirsutyzm;
- zaburzenia oka: zaćma podtorebkowa tylna (2,5 do 60% pacjentów, najczęściej a według wielu doniesień tyko u dzieci; może cofnąć się po zaprzestaniu leczenia, lub konieczne może być leczenie chirurgiczne), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, jaskra (zwykle po leczeniu trwającym co najmniej 1 rok), wytrzeszcz;
- zaburzenia psychiczne: najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych tygodni leczenia/ pierwszych 2 tygodni leczenia, mogą wystąpić objawy schizofrenii, manii lub majaczenie, występują u 15 do 50% pacjentów, są zależne od dawki, występują najczęściej u pacjentów leczonych dawkami 40 mg prednizolonu na dobę, najbardziej podatne na wystąpienie objawów są kobiety i pacjenci z toczniem rumieniowatym;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, zwiększenie masy ciała, zwiększone łaknienie;
- zaburzenia naczyń: zespoły zakrzepowo-zatorowe;
- inne: reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość, nudności złe samopoczucie, zaburzenia snu, zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (retencja sodu, retencja płynów w organizmie, zastoinowa niewydolność krążenia, utrata potasu, zasadowica hipokaliemiczna, nadciśnienie);

a) Działania niepożądane zostały wymienione bez uwzględnienia częstości występowania. Częstość nie mogła zostać obliczona na podstawie danych. W zależności od czasu trwania leczenia i dawki mogą wystąpić wymienione w tabeli działania niepożądane;

b) Działania niepożądane metyloprednizolonu są podobne, jak w przypadku innych glikokortykosteroidów. Ryzyko szkodliwości pojedynczej, nawet dużej dawki metyloprednizolonu oraz krótkiego kursu leczenia trwającego do 1 tygodnia jest niskie. Podczas leczenia przewlekłego reakcje niepożądane występują często.

c) Poziom odpłatności dla preparatów Meprelon, Metypred, Medrol;

d) Poziom odpłatności dla preparatu Depo-Medrol;

e) Po szybkim zmniejszeniu dawki po długotrwałej kuracji mogą wystąpić takie dolegliwości, jak bóle mięśni i stawów.

f) Ze względu na fakt, że produkt Meprelon może powodować reakcje alergiczne, prowadzące nawet do wstrząsu anafilaktycznego, u pacjentów ze skazą alergiczną (np. astmą oskrzelową), należy zapewnić łatwą dostępność leków do terapii ratunkowej (np. adrenalina, wlew, sztuczna wentylacja).

g) Rzadkie przypadki ślepoty związanej z leczeniem podawanym wokół zmiany w okolicach twarzy i głowy.

h) Częstość AE nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Krótkotrwałe stosowanie prednizolonu, podobnie jak innych kortykosteroidów tylko sporadycznie powoduje działania niepożądane. Ryzyko wystąpienia podanych działań niepożądanych dotyczy przede wszystkim pacjentów otrzymujących prednizolon długotrwałe, jednakże nie u wszystkich pacjentów działania te występują.

7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

Celem wstępnej analizy klinicznej była identyfikacja randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) przeprowadzonych w populacji pacjentów z ciężką ChLC (>300 pkt. CDAI), leczonych nieskutecznie przynajmniej jednym anty-TNF α , w których porównywano UST z aktywnymi komparatorami (ADA, INF), a także z placebo stosowanym w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą tj. BSC (ang. *best supportive care*).

Na etapie identyfikacji badań klinicznych spełniających powyższe założenia przeszukano bazę Medline przez PubMed. Korzystano także z opublikowanych opracowań wtórnych, w szczególności z przeglądów systematycznych oraz raportów EMA i NICE oceniających UST, ADA oraz INF w analizowanym wskazaniu.

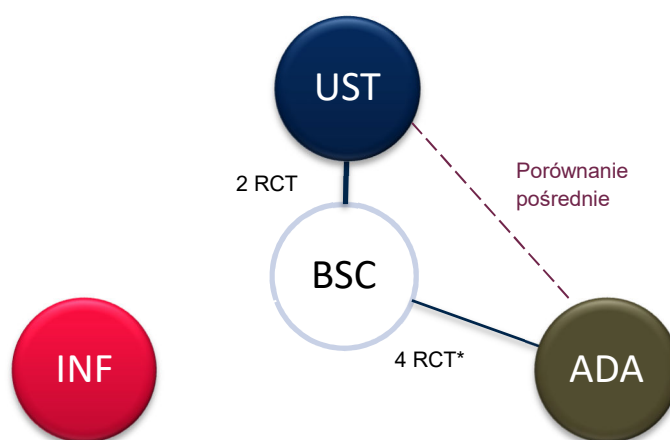
W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano:

- 2 RCT dla porównania UST vs BSC (badanie UNITI-1 oraz jego przedłużenie IM-UNITI [74], a także badanie CERTIFI [67]),
- 4 RCT dla porównania ADA vs BSC (GAIN [159], Watanabe 2012 [160], CHARM/ADHERE [161] oraz EXTEND [162]),

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono żadnych badań RCT bezpośrednio porównujących UST z ADA oraz UST z INF, natomiast wszystkie zidentyfikowane badania RCT oceniające INF względem BSC obejmowały pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej anty-TNF α (ACCENT I [163], ACCENT II [164], Present 1999 [165], Targan 1997 [166], Rutgeerts 1997 [167]). Oznacza to, że brak jest zatem dowodów potwierdzających skuteczność INF po niepowodzeniu innego anty-TNF α .

Rysunek 2.

Dostępne porównania dla UST, ADA, INF oraz BSC w populacji pacjentów z ChLC obejmującej pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF α



* Jedno badanie obejmuje 100% pacjentów po anty-TNF α , pozostałe 3 badania obejmują około 50–60% pacjentów po anty-TNF α

Do wszystkich badań porównujących UST oraz ADA z BSC włączano pacjentów z umiarkowaną i ciężką ChLC (220–450 pkt. CDAI), przy czym średnia wartość wskaźnika CDAI wynosiła od 300,5 pkt. do 338,0 w zależności od grupy i badania.

Odnalezione badania różniły się odnośnie do wcześniejszego leczenia anty-TNF α oraz rodzaju uzyskanej odpowiedzi na to leczenie. W badaniach dla ADA tylko w jednym przypadku (badanie GAIN) jednym z kryteriów włączenia była konieczność przebycia wcześniejszej terapii anty-TNF α . W pozostałych 3 badaniach dla ADA jedynie część pacjentów (47–59%) leczonych była nieskutecznie anty-TNF α . Co istotne, we wszystkich 4 badaniach dla ADA wykluczano chorych, u których w trakcie terapii anty-TNF α stwierdzono brak pierwotnej odpowiedzi na leczenie anty-TNF α (ang. *primary non-responders*). Z kolei wszyscy pacjenci włączeni do badań dla UST byli uprzednio leczeni przynajmniej jednym anty-TNF α , w tym włączano także z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie (ang. *primary-nonresponders*).

Okres obserwacji w badaniach dla UST wynosił 8 tyg. dla terapii indukcyjnej (UNITI-1) oraz od 22 tygodni (CERTIFI) do 2 lat (IM-UNITI) dla terapii podtrzymującej, natomiast w badaniach dla ADA najkrótszy okres leczenia obejmował fazę indukcji (4-tygodniowe badanie GAIN), natomiast najdłuższy obejmował 4-letnią fazę podtrzymania leczenia ADA w badaniu CHARM/ADHERE.

8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

8.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 anty-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

Populacja docelowa analizy jest węższa niż populacja zarejestrowana:

- Populacja docelowa obejmuje pacjentów z ciężką (wskaźnik >300 pkt. CDAI) postacią ChLC, podczas gdy wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów o nasileniu choroby od umiarkowanego do ciężkiego [59], co zgodnie z obowiązującą klasyfikacją CDAI obejmuje pacjentów z wartością wskaźnika CDAI >220 pkt. (Rozdz. 2.7). [11]
- Populacja docelowa obejmuje pacjentów, u których doszło do niepowodzenia uprzedniej terapii ≥ 1 anty-TNF α , podczas gdy wskazanie rejestracyjne obejmuje także chorych po niepowodzeniu jedynie terapii konwencjonalnej. [59]

8.2. Interwencja

- Ustekinumab (UST, produkt leczniczy Stelara®) stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. [59]

8.3. Komparatory

- Adalimumab (ADA, produkt leczniczy Humira®) stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania, [62]
- najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. *best supportive care*).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją spełniającą następujące cechy: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

- W wytycznych praktyki klinicznej wskazuje się, że leczenie biologiczne z zastosowaniem ADA, INF lub wedolizumabu powinno być rozważane po niepowodzeniu leczenia obejmującego leki przeciwzapalne (aminosalicylany (5-ASA), glikokortykosteroidy (GKS)) lub leki immunosupresyjne. W przeciwieństwie do ADA oraz INF, wedolizumab nie jest jednak aktualnie refundowany w Polsce, w związku z czym nie stanowi komparatora dla UST w ramach analiz HTA.
- Ponadto wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że na każdym etapie leczenia ChLC należy rozważyć leczenie chirurgiczne obejmujące resekcję zmienionych chorobowo odcinków przewodu

pokarmowego. Co istotne, kryteria wyłączenia z proponowanego programu lekowego obejmują chorych wymagających m.in. radykalnego leczenia operacyjnego. Z kolei pacjenci wymagający chirurgicznego zaopatrzenia przetok nie powinni przerywać leczenia biologicznego. Oznacza to, że leczenie biologiczne oraz zabiegi operacyjne nie stanowią dla siebie alternatywy, lecz wzajemnie się uzupełniają. W związku z powyższym leczenie chirurgiczne nie stanowi komparatora dla UST.

- W ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego dostępne są dwa preparaty należące do grupy anty-TNF α tj. adalimumab i infliksymab, przy czym w przypadku nieskuteczności jednego z nich istnieje możliwość zastosowania drugiego preparatu.
- Pacjenci, którzy otrzymali 2 linie leczenia anty-TNF α (lub mają przeciwwskazania), w warunkach polskich nie mają dostępu do skutecznej terapii, a zatem mogą otrzymać jedynie najlepsze dostępne leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), obejmujące szereg różnego rodzaju terapii refundowanych w Polsce dobieranych indywidualnie przez lekarza.
- Zatem w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, aktualną sytuację refundacyjną w Polsce oraz charakterystykę populacji docelowej (przebyte leczenie jednym lub dwoma spośród dwóch refundowanych w Polsce leków anty-TNF α) jako potencjalne komparatory dla UST należy rozważyć ADA, INF oraz BSC.
- Przeprowadzona wstępna analiza kliniczna wykazała, że istnieją dowody naukowe umożliwiające porównanie bezpośrednio UST z BSC oraz pośrednio z ADA w populacji docelowej, tj. wśród chorych po niepowodzeniu przynajmniej jednego anty-TNF α . Nie zidentyfikowano jednak żadnego badania randomizowanego dla INF, w którym choćby część populacji byłaby zgodna z populacją docelową (tj. po niepowodzeniu ADA lub ewentualnie innego anty-TNF α). Brak jest zatem dowodów potwierdzających skuteczność INF po niepowodzeniu innego anty-TNF α .



- W związku z powyższym jako komparatory dla UST wskazano ostatecznie ADA, a także BSC, jako opcje aktualnie refundowane i stosowane w Polsce, dla których istnieją dowody naukowe umożliwiające dokonanie wiarygodnego porównania z UST w analizowanej populacji docelowej (Tabela 35).

Tabela 35.
Uzasadnienie wyboru komparatorów dla UST w terapii ChLC

Terapia ChLC	Czy komparator dla UST?	Uzasadnienie
ADA	TAK	<ul style="list-style-type: none"> • Refundowany i stosowany w analizowanym wskazaniu • Dostępne dowody naukowe (randomizowane badania kliniczne) dla populacji pacjentów po niepowodzeniu innego anty-TNFα
INF	NIE	<ul style="list-style-type: none"> • Brak dowodów naukowych (randomizowanych badań klinicznych) w populacji po niepowodzeniu terapii biologicznej (ADA) – brak dowodów potwierdzających skuteczność INF po niepowodzeniu innego anty-TNFα • [Redacted]
Wedolizumab	NIE	<ul style="list-style-type: none"> • Brak refundacji w Polsce
BSC	TAK	<ul style="list-style-type: none"> • Obejmuje interwencje refundowane i stosowane w analizowanym wskazaniu • Populacja docelowa obejmuje chorych po niepowodzeniu 2 leków anty-TNFα, którzy aktualnie nie posiadają innych opcji leczenia niż BSC
Leczenie chirurgiczne	NIE	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne nie stanowi alternatywy terapeutycznej dla terapii biologicznej, lecz ma charakter uzupełniający

a) Nie zidentyfikowano zarówno badań RCT w pełni przeprowadzonych wśród chorych po niepowodzeniu ADA, jak i badań RCT, których populacja obejmowałaby choćby część pacjentów po niepowodzeniu ADA. Zidentyfikowano jedynie badania przeprowadzone na pacjentach, którzy nie byli wcześniej leczeni anty-TNF α (w tym ADA).

8.4. Punkty końcowe

W procesie planowania analiz w oparciu o zidentyfikowane badania RCT dla interwencji i komparatorów (Rozdz. 7), a także w oparciu o Charakterystyki Produktów Lecznicych dla UST i ADA (Rozdz. 6) ustalono następujące punkty końcowe, które będą przedmiotem analizy klinicznej:

- skuteczność terapii:
 - CDAI70 (spadek CDAI o przynajmniej 70 pkt.)
 - CDAI100 (spadek CDAI o przynajmniej 100 pkt.)
 - remisja choroby (<150 pkt. CDAI)
 - zmiana wartości wskaźnika CDAI
- jakość życia mierzona z użyciem kwestionariuszy:
 - IBDQ
 - SF-36
- bezpieczeństwo terapii:
 - AE oraz SAE ogółem
 - Zgony
 - AE prowadzące do zgonu
 - AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku
 - zaprzestanie terapii z powodu AE
 - nowotwory złośliwe
 - zakażenia
 - ciężkie zakażenia

- gruźlica
- zakażenia oportunistyczne
- zaostrzenie choroby Crohn'a
- ból w miejscu podania
- ból brzucha
- ból stawów
- ból głowy
- nudności
- wymioty
- biegunka
- zmęczenie
- zapalenie nosogardzieli
- gorączka

Analiza kliniczna obejmie ekstrakcję punktów końcowych raportowanych dla okresu obserwacji wynoszącego:

- UST vs PLC:
 - faza indukcji: 6 tyg., 8 tyg.
 - faza podtrzymania: 16 tyg., 22 tyg., 52 tyg. oraz najdłuższy dostępny
- ADA vs PLC:
 - faza indukcji: 2 tyg., 4 tyg.
 - faza podtrzymania: 12 tyg., 56 tyg. oraz najdłuższy dostępny, umożliwiający porównanie z UST

Ze względu na dostępne badania dla ocenianych terapii oraz definicję populacji docelowej zaplanowano także analizę w podgrupach:

- Ze względu na wartość wskaźnika CDAI (>300 pkt. oraz ≤300 pkt.)
- Ze względu na przebyte leczenie anty-TNFα (1 lub 2 leki)

8.5. Metodyka badań

- Badania randomizowane oraz ich przedłużenia,
- przeglądy systematyczne,
- badania efektywności praktycznej.

9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu w ciężkiej ChLC (>300 pkt. CDAI) po niepowodzeniu terapii ≥ 1 anty-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia. Analiza bezpieczeństwa będzie oparta o odnalezione badania, a także zostanie uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA i URPL.

W wyniku wstępnej analizy klinicznej zidentyfikowano 2 RCT oceniające UST z BSC oraz 4 RCT ukierunkowane na porównanie ADA vs BSC. Nie zidentyfikowano prac bezpośrednio porównujących UST z ADA, dlatego porównanie UST z ADA będzie miało charakter pośredni z dostosowaniem (metodą Büchera) przez wspólną grupę referencyjną.

9.1. Analiza ekonomiczna

W ramach oceny opłacalności ustekinumabu w leczeniu dorosłych z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 anty-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia, wykonana zostanie analiza kosztów-użyteczności (*cost-utility analysis*, CUA) lub w przypadku stwierdzenia w analizie klinicznej braku istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami - analiza minimalizacji kosztów (*cost-minimization analysis*, CMA).

Zastosowany zostanie kohortowy model Markowa, symulujący przebieg choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, o długości cyklu wynoszącej 1 tydzień. Modelowanie zostanie przeprowadzone z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

W modelu uwzględnione zostaną dane dotyczące efektywności ustekinumabu oraz jego komparatorów, rozumiane jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby po fazie indukcji i 52 tygodniach leczenia oraz częstość występowanie działań niepożądanych. Koszty leczenia oszacowane zostaną na podstawie danych NFZ. Uwzględnione kategorie kosztowe obejmą koszty leków biologicznych, koszty podania leków biologicznych, koszty monitorowania terapii w programie lekowym, koszty BSC w tym koszty zabiegów chirurgicznych oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Dane dotyczące jakości życia zostaną odnalezione poprzez systematyczny przegląd literatury.

W ramach analizy wrażliwości wykonane zostaną analizy deterministyczna i probabilistyczna, mające na celu oszacowanie niepewności związanej z przyjętymi założeniami. Założenia cechujące się najwyższą niepewnością zostaną wykorzystane do zbudowania scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której przetestowany zostanie ich wpływ na wyniki analizy deterministycznej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

9.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ustekinumabu (Stelara®) w terapii ciężkiej ChLC (>300 pkt. CDAI) po niepowodzeniu terapii ≥ 1 anty-TNF α lub gdy występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia, w ramach programu lekowego.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza powinna zostać opracowana z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie opracowana w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że ustekinumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia określona będzie liczebność populacji docelowej oraz przewidywane zastępowanie dostępnych obecnie metod przez interwencję będącą przedmiotem zainteresowania.

Liczebność populacji docelowej zostanie wyznaczona na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.32 obejmującym leczenie ChLC preparatami anty-TNF α oraz danych o efektywności terapii biologicznej w populacji docelowej.

W analizie zostaną uwzględnione następujące kategorie kosztowe: koszty leków biologicznych, koszty podania leków biologicznych, koszty monitorowania terapii w programie lekowym, koszty BSC w tym koszty zabiegów chirurgicznych oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

W ramach analizy zostaną wyznaczone wydatki, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii ustekinumabem w populacji docelowej. Przedstawione zostaną również wydatki inkrementalne, tj. różnica w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Władysław M, Bebrysz M, Fedyna M, Rutkowski J, Hałdaś M. (2014) CEESTAHC. Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie - ocena kosztów pośrednich w Polsce. Dostęp: http://m2w.ceestahc.org/media/M2W_Koszty_posrednie_IMIDs_w_Polsce_pelny_tekst_v1_0.pdf (3.3.2017).
2. Dudley M, Kojinkov M, Baraga D, Donnet X, Groß E, Lantzanaki S, Kwaadsteniet ineke M de, McArdle T, Mossakowska M, Perovic M, Sander C, Ludlow H, Mantzaris GJ, Dignass A, Murciano F. (2017) Wytyczne ECCO - EFCCA dla pacjentów cierpiących na chorobę Crohna. Dostęp: http://j-elita.org.pl/wp-content/uploads/2017/02/MASTER_CD-Patient-Guidelines_Polish.pdf (28.2.2017).
3. Bartnik W. Choroba Leśniowskiego i Crohna. W: Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.:1017-1023. Kraków 2016.
4. (2014) CCFA. The Fact about Inflammatory Bowl Diseases. Dostęp: <http://www.crohnscolitisfoundation.org/assets/pdfs/updatedibdfactbook.pdf> (1.3.2017).
5. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. (2009) Management of Crohn's disease in adults. *Am. J. Gastroenterol.* 104(2):465-483; quiz 464, 484.
6. Hanauer SB, Sandborn W, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2001) Management of Crohn's disease in adults. *Am. J. Gastroenterol.* 96(3):635-643.
7. Łodyga M, Eder P, Bartnik W, Gonciarz M, Kłopotka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Reguła J, Rydzewska G. (2012) Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny* 7(6):317-338.
8. Latos W, Sieroń-Stołyń K, Gadowska-Cicha A, Zieleźnik W, Biłska A, Sieroń A. (2006) Choroba Leśniowskiego-Crohna w górnym odcinku przewodu pokarmowego u 3 osób w materiale obejmującym 3000 endoskopii. *Chirurgia Polska* 8(3):198-206.
9. WHO. (2008) ICD 10. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - X Rewizja. Tom I. Rozdz. XI. Choroby układu pokarmowego. Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia, 2012, s. 378. Dostęp: <http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> (8.3.2017).
10. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel J-F, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV, Peña AS, Riddell RH, i in. (2005) Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol.* 19 Suppl A:5A-36A.
11. Bartnik W. (2007) Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2(5):215-229.
12. Wejman J, Bartnik W. *Atlas kliniczno-patologiczny nieswoistych chorób zapalnych jelit*. Poznań 2011.
13. Podlaska M, Dądański M, Pronicki M, Kierkuś J. (2016) Unusual localization of inflammatory changes in the Crohn's disease in children. *Postępy Nauk Medycznych* (4):234-237.
14. (2010) Terapeutyczne Programy Zdrowotne. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna. Dostęp: <http://rejestr.chorobacrohna.pl/files/file/Program%20terapeutyczny2010.pdf> (27.2.2017).
15. Rendi M. (2016) Crohn Disease pathology. Dostęp: <http://emedicine.medscape.com/article/1986158-overview#showall> (28.2.2017).
16. Ghazi LJ. (2017) Crohn Disease. Dostęp: <http://emedicine.medscape.com/article/172940-overview> (28.2.2017).
17. Hovde Ø, Moum BA. (2012) Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World J Gastroenterol* 18(15):1723-1731.
18. Pietrangelo A. (2015) Crohn's Disease by the numbers: facts, statistics, and you. Dostęp: <http://www.healthline.com/health/crohns-disease/facts-statistics-infographic> (1.3.2017).
19. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. (2015) The incidence and prevalence of Crohn's Disease in global scale. *SOJ Immunology* 3(2):1-6.
20. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO -EpiCom. (2013) The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 7(4):322-337.
21. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. (2012) Increasing incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases with time, based on a systematic review. *Gastroenterology* 142(1):46-54.
22. Alhagamhmad MH, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. (2015) Changing Patterns in the Epidemiology of Crohn Disease. *jghr* 4(11):1805-1809.
23. Elitarni. Ogólnopolski program edukacyjny dot. Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit. Choroba ChLC. Epidemmiologia. Dostęp: <http://elitarni.org.pl/Choroba/Epidemiologia.aspx> (20.3.2017).

24. Bernstein C, Eliakim A, Fedail S, Gearry R, Goh K-L, Hamid S, Khan AG, Khalif I, Ng SC, Ouyang Q, Rey J-F, Sood A, Steinwurz F, Watermeyer G, LeMair A. (2015) WGO Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. Dostęp: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-english-2015-update.pdf> (31.5.2017).
25. Żurawski J. (2009) Znaczenie diagnostyki histopatologicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna. *Nowiny Lekarskie* 78(1):55–59.
26. Economou M, Zambeli E, Michopoulos S. (2009) Incidence and prevalence of Crohn's disease and its etiological influences. *ANNALS OF GASTROENTEROLOGY* 22(3):158–167.
27. (2002) Report of the MMR Expert Group. Chapter 3 - Crohn's Disease. Scottish Government Dostęp: <http://www.gov.scot/Resource/Doc/46905/0014171.pdf> (2.3.2017).
28. Rydzewska GM, Głuszek-Osłuch M, Kawalec P, Holko P. (2016) Raport epidemiologiczno-społeczny. Nieswoiste zapalenie choroby jelit - przeciwnik rosnący w siłę. Dostęp: http://www.ippez.pl/wp-content/uploads/2016/12/Raport_choroba_jelit_bez-jelita.pdf (27.2.2017).
29. Jakubowski A, Zagórowicz E, Kraszewska E, Bartnik W. (2014) Rising hospitalization rates for inflammatory bowel disease in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 124(4):180–190.
30. Mokrowiecka A. (2012) Choroba Leśniowskiego i Crohna. Dostęp: <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/show.html?id=65252> (28.2.2017).
31. Krajowy rejestr Choroby Crohna. Stan aktualny na dzień: 24.09.2018: 6324. Dostęp: <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> (2.6.2017).
32. Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. (2005) Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol* 11(17):2630–2633.
33. Rencz F, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Śliwczyński A, Diculescu MM, Kupcinskas L, Gecse KB, Gulácsi L, Lakatos PL. (2015) Biological therapy in inflammatory bowel diseases: Access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol* 21(6):1728–1737.
34. Samoliński R, Raciborski F, Gołąb J. (2015) Raport. Konstruktywni. Zdrowie, aktywnosc i zdolnosc do pracy. SCHOLAR Dostęp: http://www.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/dokumenty/instytuty/Konstruktywni_Zdrowie_aktywnosc_i_zdolnosc_do_pracy.pdf (17.3.2017).
35. Łaszewska A, Laskowska B, Natkaniec M, Gajda K, Gilewski D. (2014) Raport. Przewlekłe choroby zapalne - naturalna historia choroby, epidemiologia, uwarunkowania ekonomiczne. Dane i analizy Dostęp: http://www.konstruktywni.org.pl/web/uploads/media/Przewlek%C5%82e%20choroby%20zapalne_update.pdf (29.6.2017).
36. NFZ. JPG.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok: 2014. F51 - Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=kHhm5KOGRM%3d> (20.3.2017).
37. NFZ. JPG.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok: 2014. F52 - Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=c7VeDuq-qTc%3d> (20.3.2017).
38. NFZ. JPG.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok: 2014. F58 - Choroby zapalne jelit. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=C0Gn2RORN4Y%3d> (20.3.2017).
39. NFZ. JPG.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok: 2015. F51 - Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=noMyaSjCyOs%3d> (20.3.2017).
40. NFZ. JPG.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok: 2015. F52 - Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=aA7Ra1o0-II%3d> (20.3.2017).
41. NFZ. JPG.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok: 2015. F58 - Choroby zapalne jelit. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=p03pKMRHsig%3d> (20.3.2017).
42. NFZ. JGP.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok: 2016. F51 - Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=qBHq1k4MLXo%3d> (24.9.2018).
43. NFZ. JGP.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok: 2017. F51 - Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=ZvJtAWA drcE%3d> (24.9.2018).
44. JGP.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok 2016. F52 - Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=hvQWt8C20q8%3d> (24.9.2018).
45. NFZ. JGP. Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok 2017. F52- Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=8xMuWoyUoFI%3d> (24.9.2018).
46. NFZ. JGP.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok: 2016. F58F - choroby zapalne jelit_pacjenci ponizej 66 roku zycia. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=oXs5AuqdeHU%3d> (24.9.2018).
47. NFZ. JGP.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok: 2016. F58E - choroby zapalne jelit_pacjenci powyzej 65 roku zycia. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=xX84Uy9q3-A%3d> (24.9.2018).

48. JGP.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok: 2017. F58E - choroby zapalne jelit_pacjenci powyzej 65 roku zycia. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=Wp5tY9L9x-w%3d> (24.9.2018).
49. NFZ. JGP.Katalog F - Choroby przewodu pokarmowego. Rok: 2017. F58F - choroby zapalne jelit_pacjenci ponizej 66 roku zycia. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=Ei9SOKHwch4%3d> (24.9.2018).
50. Abraham C, Cho JH. (2009) Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 361(21):2066–2078.
51. Hebzda A, Szczablowska D, Serwin D, Wojtuń S, Hebzda Z, Grys I. (2011) Choroba Leśniowskiego-Crohna – diagnostyka i leczenie. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna* 7(2):98–103.
52. Kołodziejczak M, Sudół-Szopińska I, Zych W. (2017) Współczesne leczenie przetok odbytu w chorobie Leśniowskiego-Crohna – problem interdyscyplinarny. Dostęp: http://www.nowamedycyna.pl/wp-content/uploads/2017/09/nm_2017_086-097.pdf.
53. Bąk E, Soszka A, Stelmaszuk T, Dyrła P, Gil J. (2015) Ocena jakości życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Nowa Medycyna* 22(5):45–53.
54. PexPharmaSequence. (2018) Koszty bezpośrednie i pośrednie ponoszone przez pacjentów z chorobą Leśniowskiego -Crohna. Dostęp: https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX_KosztyPosrednieChorobaCrohna_20180626.pdf.
55. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <http://psz.zus.pl/> (27.9.2018).
56. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E. (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 4(1):7–27.
57. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. (2010) Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey–Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 8(4):357–363.
58. Harvey RF, Bradshaw JM. (1980) A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1(8167):514.
59. ChPL Stelara (ustekinumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf (27.2.2017).
60. ChPL Entyvio (wedolizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf (9.3.2017).
61. ChPL Flixabi (infliksymab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004020/WC500208356.pdf (27.2.2017).
62. ChPL Humira (adalimumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (27.2.2017).
63. ChPL Inflectra (infliksymab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf (27.2.2017).
64. ChPL Remicade (infliksymab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf (27.2.2017).
65. ChPL Remsima (infliksymab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf (27.2.2017).
66. Have M van der, Aalst KS van der, Kaptein AA, Leenders M, Siersema PD, Oldenburg B, Fidder HH. (2014) Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* 8(2):93–106.
67. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, Villiers WJS de, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, i in. (2012) Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *CERTIFI. N. Engl. J. Med.* 367(16):1519–1528.
68. Cieślik B. (2015) Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna* 21(2):102–135.
69. Bączyk G, Karoń J, Krokowicz P. (2011) The objective and subjective dimension of quality of life in patients with inflammatory bowel diseases treated on surgical wards. *Gastroenterology Rev* 6(3):170–175.
70. Tylka J, Piotrowicz R. (2009) Rehabilitacja kardiologiczna Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36, wersja polska. *Kardiologia Polska* 67(10):1166–1169.
71. 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). Dostęp: http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html (10.3.2017).
72. Tylka J. (2010) Formularz SF-36 - dokończenie dyskusji. *Kardiologia Polska* 68(8):985–985.
73. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johanns J, Blank M, Rutgeerts P, Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. (2008) A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 135(4):1130–1141.

74. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao L-L, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, i in. (2016) Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine* 375(20):1946–1960.
75. (2008) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. U.S. Department of Health and Human Services Dostęp: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (24.3.2017).
76. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, i in. (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 11(1):3–25.
77. NICE. (2012) Crohn's disease: management [CG152]. Infliksymab and adalimumab. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152/resources/crohns-disease-management-35109627942085> (3.3.2017).
78. NICE. (2010) Infliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease [TA187]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta187/resources/infliximab-review-and-adalimumab-for-the-treatment-of-crohns-disease-82598501180869> (3.3.2017).
79. NICE. (2015) Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy [TA352]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta352/resources/vedolizumab-for-treating-moderately-to-severely-active-crohns-disease-after-prior-therapy-82602664948933> (3.3.2017).
80. NICE. (2017) Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment [TA456]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta456/resources/ustekinumab-for-moderately-to-severely-active-crohns-disease-after-previous-treatment-pdf-82604848449733>.
81. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho G-T, Satsangi J, Bloom S, IBD Section of the British Society of Gastroenterology. (2011) Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 60(5):571–607.
82. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck-Ytter YT. (2013) American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- α Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease. *Gastroenterology* 145(6):1459–1463.
83. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. (2018) ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am. J. Gastroenterol.* 113(4):481–517.
84. EMA. (2016) Summary of opinion Stelara (ustekinumab) 2016. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000958/WC500212877.pdf.
85. ChPL Encortolon (prednizolon). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Encortolon_tab.pdf (13.3.2017).
86. ChPL Encorton (prednizolon). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf (13.3.2017).
87. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/45/akt.pdf (24.5.2017).
88. ChPL Meprelon (metyloprednizolon) 8mg tabletki. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Meprelon.pdf (13.3.2017).
89. ChPL Metypred (metyloprednizolon). Dostęp: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_metypred_proszek_0.pdf (13.3.2017).
90. ChPL Solu-Medrol (metyloprednizolon). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-06-14_solu-medrol_lpd_all_dosages_clean.pdf.
91. ChPL Medrol (metyloprednizolon). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-03-14_Medrol_SPC_clean_07.03.2012.pdf.
92. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/06/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf>.
93. ChPL Entocort (budesonid). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_BudesonideEasyhaler_100mcg_prosz_inh.pdf (13.3.2017).
94. ChPL Imuran (Azatiopryna). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Imuran_tabl_powlek_50.pdf (6.6.2017).
95. ChPL Azathioprine VIS (Azatiopryna). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Azathioprine_VIS_tab.pdf (6.6.2017).
96. ChPL Mercaptopurinum VIS (mrkaptopuryna). Dostęp: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_mercaptopurinum_vis_0.pdf (13.3.2017).
97. ChPL Metex (metotreksat). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Metex_50mgml.pdf (13.3.2017).

98. ChPL Namaxir (metotreksat). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/29_Namaxir_all.pdf (13.3.2017).
99. ChPL Methofill (metotreksat). Dostęp: <http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Methofill.pdf> (13.3.2017).
100. ChPL Asamax (mesalazyna). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Asamax_tab_doj_250_500.pdf (13.3.2017).
101. ChPL Pentasa (mesalazyna), 1g granulatu o przedłużonym uwalnianiu. Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/pentasa.pdf> (26.5.2017).
102. ChPL Salazopyrin EN (sulfasalazyna). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_SALAZOPYRIN_EN_tab_dojel.pdf (26.5.2017).
103. ChPL Sulfalazin EN Krka (sulfasalazyna). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Sulfasalazin_EN_Krka_tab_dojel_500.pdf (26.5.2017).
104. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/105/journal/4151 (16.10.2017).
105. MZ. (2018) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia1.pdf/9ca6bf0c-bff3-5a70-149d-bad3c3528d17.
106. HAS. (2017) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania Stelara (ustekinumab) [CT15849&15850]. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15849_STELARA_PIC_EI_CROHN_Avis1_CT15849&15850.pdf (31.5.2017).
107. CADTH. (2017) Final recommendation for ustekinumab (Stelara). Indication: Crohn's disease. U.S. Department of Health and Human Services Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0501_complete_Stelara_Mar-23-17.pdf (29.3.2017).
108. PBAC. (2017) PBAC meeting outcomes - positive recommendation. Stelara. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-03/positive-recommendations-2017-03.pdf> (5.6.2017).
109. SMC. (2017) Final recommendation for ustekinumab (Stelara). Indication: moderately to severely active Crohn's disease. Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ustekinumab_Stelara_FINAL_June_2017_for_website.pdf (1.8.2017).
110. AOTMiT. (2012) Rekomendacja nr 85/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN: 5909990900114, w ramach programu lekowego „Leczenie ChLC”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/080/REK/RP_85_2012_Remicade_Crohn.pdf (14.3.2017).
111. PBAC. (2010) PBAC meeting outcomes - positive recommendation. Remicade. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-03/March%202010%20Positive%20Recommendations.pdf> (14.3.2017).
112. HAS. (2012) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania Remicade (infliksymab) [CT 12225]. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/remicade_ct_12225.pdf (14.3.2017).
113. SMC. (2011) Final recommendation for infliksymab (Remicade). Indication: moderately active Crohn's disease [739/11]. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remicade_Non-Submission_FINAL_September_2011_for_website.pdf (14.3.2017).
114. SMC. (2007) Final recommendation for infliximab (Remicade). Indication: fistulising, active Crohn's disease [364/07]. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab_Remicade_Fistulating_active_CD_FINAL_April_2007_for_website.pdf (15.3.2017).
115. SMC. (2007) Final recommendation for infliximab (Remicade). Indication: severe, active Crohn's disease [363/07]. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab_Remicade_Severe_active_CD_FINAL_April_2007_for_website.pdf (15.3.2017).
116. HAS. (2016) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania Inflectra, Remsima i Flixabi [CT 15264-13697-1341]. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/inflectra_summary_ct15264_2017-01-03_15-03-8_258.pdf (16.3.2017).
117. HAS. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania Inflectra (infliksymab) [CT 136978]. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13697_INFLECTRA_INS_PIS_Avis2_CT136978.pdf (15.3.2017).

118. HAS. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania Remsima (infliksymab) [CT 13741]. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13741_REMSIMA_INS_PIS_Avis%20_CT13741.pdf (15.3.2017).
119. HAS. (2016) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania Flixabi (infliksymab) [CT 15264]. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15264_FLIXABI_INS_PIS_Avis2_CT15264.pdf (15.3.2017).
120. CADTH. (2016) Final recommendation for infliximab (Inflixtra). Indications: Crohn Disease and Ulcerative Colitis. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0483_IBD_Inflixtra-Oct-28-16.pdf (14.3.2017).
121. CADTH. (2018) CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation Renflexis. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0532%20Renflexis%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20February%2020%2C%202018%28redacted%29_for%20posting.pdf.
122. PBAC. (2016) PBAC meeting - positive recommendation. Renflexis. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-11/positive-recommendations-2016-11.pdf> (14.3.2017).
123. PBAC. (2015) PBAC meeting - positive recommendation. Inflectra. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-07/web-outcomes-july-2015-positive-recommendations.pdf> (14.3.2017).
124. AOTMiT. (2015) Rekomendacja nr 101/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991086305, w ramach programu lekowego „Leczenie ChLC”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/139/REK/RP_101_2015_Remsima.pdf (14.3.2017).
125. AOTMiT. (2015) Rekomendacja nr 102/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN: 5909991078881, w ramach programu lekowego „Leczenie ChLC”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/144/REK/RP_102_2015_Inflixtra.pdf (14.3.2017).
126. AOTMiT. (2014) Rekomendacja nr 216/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań 40 mg kod EAN: 5909990005031 i kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ChLC”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/138/REK/RP_216_2014_Humira.pdf (29.3.2017).
127. CADTH. (2007) Final recommendation and reason for recommendation. Adalimumab (Humira). Indication: Crohn's disease. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira-Resubmission-Crohns_Dec-19-2007.pdf (14.3.2017).
128. PBAC. (2010) PBAC meeting outcomes - positive recommendation. Humira. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-11/pbac-outcomes-nov-2010-positive-recommendations.pdf> (15.3.2017).
129. HAS. (2016) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania Humira (adalimumab) [CT 15008]. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15008_HUMIRA_QD_INS_Avis2_CT15008.pdf (6.6.2017).
130. PBAC. PBAC meeting outcomes July 2018 Positive recommendations Amgevita. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-07/positive-recommendations-07-2018.pdf>.
131. SMC. (2012) Final recommendation for adalimumab (Humira). Indication: moderately active Crohn's disease [824/12]. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab__Humira__Non_Submission_FINAL_October_2012_Amended171012_for_website.pdf (14.3.2017).
132. SMC. (2007) Final recommendation for adalimumab (Humira). Indication: severe, active Crohn's disease [417/07]. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/41707_adalimumab_Humira_Nov07.pdf (15.3.2017).
133. AOTMiT. (2015) Rekomendacja nr 94/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira w ramach programu lekowego „Leczenie ChLC”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/103/REK/RP_94_2015_Humira.pdf (14.3.2017).
134. SMC. (2015) Final recommendation for vedolizumab (Entyvio). Indication: moderately to severely active Crohn's disease [1064/15]. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vedolizumab_Entyvio_FINAL_June_2015_for_website.pdf (14.3.2017).
135. PBAC. (2015) PBAC meeting - positive recommendation. Entyvio. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-03/2015-03-positive-recommendations.pdf> (13.3.2017).
136. CADTH. (2016) Final recommendation for vedolizumab (Entyvio). Indication: Crohn's Disease. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0487_complete_Entyvio-Oct-31-16.pdf (14.3.2017).

137. HAS. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania Entyvio (wedolizumab) [CT 13507]. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/entyvio_summary_ct13507.pdf (15.3.2017).
138. AOTMiT. (2018) Zlecenie 158/2018. Stelara, ustekinumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg oraz Stelara, ustekinumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5676-158-2018-zlc>.
139. AOTMiT. (2015) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego -Crohna (ICD-10 K 50)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/139/AWA/139_AWA_OT_4351_45_Remsima_10.12.2015.pdf.
140. Narodowy Fundusz Zdrowia. 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. Załącznik: Tabele część IV. Leczenie szpitalne - programy lekowe. (Tabela IV.3.2-arkusz zbiorczo). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html>.
141. Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. Załącznik: Tabele część IV. Leczenie szpitalne - programy lekowe. (Tabela IV.3.2). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-212018iii,6465.html>.
142. Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała nr 2/2018 Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Załącznik: Tabele część IV. Leczenie szpitalne - programy lekowe. (Tabela IV.3.2). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>.
143. Domżał-Magrowska D, Talar-Wojnarowska R, Kotynia J, Durko Ł, Matecka-Panas E. (2011) Efficacy and safety of biological treatment in Crohn's disease: our experience. *Gastroenterology Rev* 6(5):304–309.
144. Eder P, Lykowska-Szuber L, Krela-Kazmierczak I, Stawczyk-Eder K. (2015) Safety profile of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease – a single center experience. *Journal of Medical Science* 3(84):146–151.
145. Holko P, Kawalec P, Mossakowska M, Pilc A. (2016) Health-Related Quality of Life Impairment and Indirect Cost of Crohn's Disease: A Self-Report Study in Poland. *PLoS One* 11(12):.
146. (2017) Ankieta dotycząca aktualnej praktyki leczenia ChLC w Polsce [dane poufne].
147. ChPL Ebetrexat (metotreksat). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/22_Ebetrexat_20mgml.pdf (26.5.2017).
148. ChPL Methotrexat-Ebewe (metotreksat). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf (26.5.2017).
149. ChPL Salofalk (mesalazyna). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Salofalk_tab_dojel500.pdf (13.3.2017).
150. ChPL Pentasa (mesalazyna), 1g, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_PENTASA_1g_tabl.pdf (26.5.2017).
151. ChPL Pentasa (mesalazyna), 1g/100ml, zawiesina doodbytnicza. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Pentasa_zaw_doodb.pdf (26.5.2017).
152. ChPL Pentasa (mesalazyna), 500mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_PENTASA_500mg_tabl_przed_uwaln.pdf (26.5.2017).
153. ChPL Pentasa (mesalazyna), 2g granulatu o przedłużonym uwalnianiu. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Pentasa_2g.pdf (26.5.2017).
154. ChPL Meprelon (metyloprednizolon) 4mg tabletki. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Meprelon_4mg.pdf (26.5.2017).
155. ChPL Meprelon (metyloprednizolon) 16mg tabletki. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Meprelon_16mg.pdf (26.5.2017).
156. ChPL Medrol (metyloprednizolon) 4mg, 16mg tabletki. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_MEDROL_tab_4_16.pdf (26.5.2017).
157. ChPL Metypred (metyloprednizolon) 4mg, 16mg tabletki. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Metypred_tabl_4_16.pdf (26.5.2017).
158. ChPL Depo-Medrol (metyloprednizolon) 40mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_DepoMedrol_zaw_do_wstrz_40mg_ml.pdf (26.5.2017).
159. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J-F, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 146(12):829–838.

160. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, Camez A, Study Investigators. (2012) Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 6(2):160–173.
161. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 132(1):52–65.
162. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J-F, Reinisch W, EXTEND Investigators, Kumar A, Lazar A, Camez A, Lomax KG, Pollack PF, D'Haens G. (2012) Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 142(5):1102–1111.e2.
163. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P, ACCENT I Study Group. (2002) Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 359(9317):1541–1549.
164. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, i in. (2004) Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 350(9):876–885.
165. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Hogezaand RA van, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Deventer SJ van. (1999) Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 340(18):1398–1405.
166. Targan SR, Hanauer SB, Deventer SJ van, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. (1997) A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N. Engl. J. Med.* 337(15):1029–1035.
167. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogezaand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ. (1999) Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 117(4):761–769.
168. Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czeczot J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. (2011) A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess* 15(6):1–244.
169. AOTMiT. Zlecenie 080/2012. Remicade (infliksimab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50). Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/080/AWA/080_AWA_4351_18_Remicade_\[infliksymab\]_chLC_1_1.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/080/AWA/080_AWA_4351_18_Remicade_[infliksymab]_chLC_1_1.pdf).
170. Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. (2017) Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- α -refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res*.

11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Klasyfikacje ChLC (wiedeńska, montrealaska, paryska) [10–13]	8
Tabela 2.	Zapadalność i chorobowość ChLC w Europie	10
Tabela 3.	Wskaźniki epidemiologiczne występowania ChLC w Polsce	11
Tabela 4.	Liczba hospitalizowanych pacjentów z powodu ChLC w latach 2014–2015	11
Tabela 5.	Częstość występowania ChLC w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego ...	14
Tabela 6.	Objawy i obraz ChLC w zależności od lokalizacji zmian [2, 3, 8, 11]	14
Tabela 7.	Różnicowanie ChLC i WZJG [3]	18
Tabela 8.	Kryteria oceny wskaźnika aktywności ChLC – CDAI [11, 12, 43]	19
Tabela 9.	Skala oceny i interpretacji wskaźnika aktywności ChLC – CDAI	19
Tabela 10.	Kryteria oceny wskaźnika aktywności ChLC – HBI [48, 49]	20
Tabela 11.	Skala oceny i interpretacji wskaźnika aktywności ChLC – HBI [49]	20
Tabela 12.	Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w terapii ChLC [50–56]	23
Tabela 13.	Kryteria oceny w kwestionariusza IBDQ [44, 59]	25
Tabela 14.	Kryteria oceny w kwestionariusza SF-36 [60–62]	26
Tabela 15.	Skale, wskaźniki oraz kwestionariusze stosowane w ocenie skuteczności i jakości życia pacjentów leczonych z powodu ChLC	28
Tabela 16.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące ChLC	29
Tabela 17.	Zalecenia postępowania w ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (uwzględnienie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego oraz linii leczenia)	33
Tabela 18.	Zalecenia postępowania w ChLC – leczenie w zależności od lokalizacji zmian chorobowych	37
Tabela 19.	Leki zarejestrowane w Polsce/Unii Europejskiej do stosowania w ChLC	41
Tabela 20.	Leki aktualnie refundowane w Polsce w ChLC (leki ujęte w katalogu otwartym (załącznik A)) [93]	47
Tabela 21.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków biologicznych stosowanych w leczeniu ChLC	51
Tabela 22.	Liczba pacjentów ^a leczonych w programie lekowym leczenia ChLC (B.32) [124–126]	52
Tabela 23.	Leki stosowane w terapii ChLC – jednośrodkowe badania dotyczące populacji polskiej	53
Tabela 24.	Charakterystyka stosowanego leczenia oraz nasilenia choroby u pacjentów biorących udział w badaniu kwestionariuszowym Holko 2016 [129]	53
Tabela 25.	Wyniki ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych w celu określenia aktualnej praktyki w terapii CHPL w Polsce [dane poufne] [130]	54
Tabela 26.	Początkowe dożylne dawkowanie ustekinumabu (produktu leczniczego Stelara) [50]	57
Tabela 27.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ustekinumabu (produktu leczniczego Stelara) w leczeniu choroby Crohna ^a [50]	59
Tabela 28.	Preparaty ustekinumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [76]	60
Tabela 29.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem adalimumabu (produktu leczniczego Humira) [53]	63
Tabela 30.	Preparaty adalimumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [76]	64
Tabela 31.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu (produktu leczniczego Remicade) [52, 54–56]	67
Tabela 32.	Preparaty infliksymabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [76]	68
Tabela 33.	Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC – budezonid, merkaptopuryna, azatiopryna, metotreksat, mesalazyna, sulfasalazyna	70
Tabela 34.	Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC – metyloprednizolon i prednizolon ..	72
Tabela 35.	Uzasadnienie wyboru komparatorów dla UST w terapii ChLC	79
Tabela 36.	Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania leków biologicznych stosowanych w leczeniu ChLC	94
Tabela 1.	Wyniki wyszukiwania dla interwencji INF w bazie PubMed (MEDLINE)	98
Tabela 2.	Wyniki wyszukiwania dla interwencji INF w bazie EMBASE	99
Tabela 3.	Wyniki wyszukiwania dla interwencji INF w bazie Cochrane	100

Rysunek 1. Leczenie indukcyjne i podtrzymujące ChLC – opracowanie własne na podstawie polskich wytycznych [7].....	31
Rysunek 2. Dostępne porównania dla UST, ADA, INF oraz BSC w populacji pacjentów z ChLC obejmującej pacjentów po niepowodzeniu terapii anti-TNF α	75
Rysunek 1. Schemat selekcji badań dla komparatora INF po niepowodzeniu ADA zgodnie z PRISMA	98

ANEKS A.

A.1. Rekomendacje agencji HTA

Tabela 36.
Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania leków biologicznych stosowanych w leczeniu ChLC

Lek	Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
Ustekinumab			
	AOTMiT (2018)	<u>W toku</u>	[138]
	NICE (2017)	<u>Pozytywna rekomendacja.</u> Umiarkowana do ciężkiej ChLC w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do GKS lub leków immunosupresyjnych lub leków anti-TNFα. Wybór między zastosowaniem ustekinumabu, a innej terapii biologicznej powinien zostać dokonany indywidualnie względem każdego pacjenta po uprzednim przedstawieniu pacjentowi przez lekarza zalet oraz wad dostępnych (dla niego) opcji terapeutycznych. Jeśli więcej niż jedna terapia okazuje się być stosowną dla danego pacjenta, agencja zaleca wybór najmniej kosztownej terapii, biorąc pod uwagę koszty administracyjne, dawkowanie oraz cenę leku za dawkę.	[80]
Stelara®	SMC (2017)	<u>Pozytywna.</u> Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej (z włączeniem GKS i/lub leków immunosupresyjnych) lub anti-TNFα lub jej nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do jej stosowania.	[109]
	CADTH (2016)	<u>Pozytywna rekomendacja.</u> Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej (z włączeniem GKS lub leków immunosupresyjnych) lub anti-TNFα lub jej nietolerancji.	[107]
	PBAC (2017)	<u>Pozytywna rekomendacja.</u> Ciężka ChLC. <u>Negatywna rekomendacja:</u> Przetokowa postać ChLC.	[108]
	HAS (2017)	<u>Pozytywna rekomendacja.</u> Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej (z włączeniem GKS lub leków immunosupresyjnych) lub anti-TNFα lub jej nietolerancji.	[106]
Infliksymab			
	AOTMiT (2012)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> w ramach zmodyfikowanego programu lekowego „ChLC (ICD-10 K50). Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu standardowych terapii.	[110]
Remicade®	NICE (2010; 2012)	<u>Pozytywna rekomendacja.</u> Ciężka ChLC (CDAI ≥ 300 pkt, HBI 8–9 pkt.) po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania. Czynna ChLC z przetokami po niepowodzeniu standardowej terapii (antybiotyki, leki immunosupresyjne, drenaż) lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania. W planowanej terapii do momentu braku efektywności leczenia lub wymaganej operacji lub do 12 mies. po zakończeniu leczenia. W monoterapii lub terapii skojarzonej (leki immunosupresyjne).	[77, 78]
	SMC (2007)	<u>Negatywna rekomendacja</u> terapii podtrzymującej z powodu braku znaczących korzyści finansowych, niewystarczającej korzyści zdrowotnej do poniesionych kosztów leczenia i niska efektywność terapii w porównaniu z PLC. Ciężka ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania oraz czynna ChLC z przetokami po niepowodzeniu standardowej terapii (antybiotyki i leki immunosupresyjne, drenaż).	[114, 115]

Lek	Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
Inflectra®	SMC (2011)	<u>Negatywna rekomendacja</u> z powodu braku zgłoszenia takiego wskazania przez producenta leku. Umiarkowana ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania.	[113]
	CADTH (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	PBAC (2010)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . ChLC z przetokami.	[111]
	HAS (2012)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Umiarkowana do ciężkiej ChLC (CDAI 220–450 pkt.) po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania.	[112]
	AOTMiT (2015)	<u>Negatywna rekomendacja</u> we wniosku o wydłużenie czasu stosowania z 12 miesięcy do 24 miesięcy. Decyzja z braku dowodów na większą efektywność w wydłużonej terapii z 12 do 24 mies. w wyniku braku możliwości porównania efektywności terapii prowadzonej przez 12 mies. w porównaniu z terapią 24 mies. oraz zwiększone ryzyko stosowania terapii u pacjentów nieodnoszących korzyści z przyjmowanego leczenia z powodu braku jasno określonych kryteriów odpowiedzi na leczenie oraz brak określonego momentu oceny skuteczności terapii w programie lekowym. Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania oraz czynna ChLC z przetokami po niepowodzeniu standardowej terapii (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).	[125]
	NICE (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	SMC (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
Inflectra®	CADTH (2016)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub aminosalicylanów (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z terapią standardową) oraz ChLC z przetokami po niepowodzeniu standardowej terapii.	[120]
	PBAC (2015)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . ChLC z przetokami.	[123]
	HAS (2015)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania oraz czynna ChLC z przetokami po niepowodzeniu standardowej terapii (antybiotyki, leki immunosupresyjne, drenaż).	[116, 117]
	AOTMiT (2015)	<u>Negatywna rekomendacja</u> we wniosku o wydłużenie czasu stosowania z 12 miesięcy do 24 miesięcy. Decyzja z braku dowodów na większą efektywność w wydłużonej terapii z 12 do 24 mies. w wyniku braku możliwości porównania efektywności terapii prowadzonej przez 12 mies. w porównaniu z terapią 24 mies. oraz zwiększone ryzyko stosowania terapii u pacjentów nieodnoszących korzyści z przyjmowanego leczenia z powodu braku jasno określonych kryteriów odpowiedzi na leczenie oraz brak określonego momentu oceny skuteczności terapii w programie lekowym. Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania oraz czynna ChLC z przetokami po niepowodzeniu standardowej terapii.	[124]
	NICE (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
Remsima®	SMC (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	CADTH (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	PBAC (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	HAS (2015)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania oraz czynna ChLC z przetokami po niepowodzeniu standardowej terapii (antybiotyki, leki immunosupresyjne, drenaż).	[116, 118]

Lek	Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
Flixabi®	AOTMiT (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	NICE (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	SMC (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	CADTH (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	PBAC (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	HAS (2016)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania oraz czynna ChLC z przetokami po niepowodzeniu standardowej terapii (antybiotyki, leki immunosupresyjne, drenaż).	[116, 119]
Renflexis®	AOTMiT (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	NICE (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	SMC (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	CADTH (2018)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> ChLC i ChLC z przetokami.	[121]
	PBAC (2016)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> ChLC i ChLC z przetokami.	[122]
	HAS (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
Adalimumab			
Humira®	AOTMiT (2015)	<u>Negatywna rekomendacja</u> we wniosku o wydłużenie czasu stosowania z 12 miesięcy do 24 miesięcy. ChLC	[133]
	NICE (2010, 2012)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Ciężka ChLC (CDAI \geq 300 pkt, HBI 8–9 pkt.) po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania. W planowanej terapii do momentu braku efektywności leczenia lub wymaganej operacji lub do 12 mies. po zakończeniu leczenia. W monoterapii lub terapii skojarzonej (leki immunosupresyjne).	[77, 78]
	SMC (2007)	<u>Negatywna rekomendacja</u> z powodu brak korzyści finansowych. Ciężka ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania.	[132]
	SMC (2012)	<u>Negatywna rekomendacja</u> z powodu braku zgłoszenia takiego wskazania przez producenta leku. Umiarkowana ChLC po niepowodzeniu GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub ich nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania.	[131]
	CADTH (2007)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem kwasu 5-aminosalicylowego i GKS i leków immunosupresyjnych lub przy obecności przeciwwskazań do ich stosowania.	[127]
	PBAC (2010)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Ciężka, oporna ChLC oraz ChLC z przetokami.	[128]
	HAS (2016)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu terapii GKS i/lub leków immunosupresyjnych lub jej nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do jej stosowania.	[129]
Amgevita®	AOTMiT (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	NICE (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	SMC (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	CADTH (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
	PBAC (2018)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Ciężka, oporna ChLC oraz ChLC z przetokami	[130]
	HAS (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x

Lek	Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
Wedolizumab			
	AOTMiT (x)	<u>Brak rekomendacji</u>	x
Entyvio®	NICE (2015)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> , gdy firma spełni warunek finansowy: obniży cenę leku w ramach programu dostępu do leku. Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu terapii anty-TNF α lub jej nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do jej stosowania. W planowanej terapii do momentu braku efektywności działania lub wymaganej operacji lub do 12 mies. po rozpoczęciu leczenia. Po 12 miesiącach po pozytywnej ocenie efektywności klinicznej kontynuacja leczenia.	[79]
	SMC (2015)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej (GKS, aminosalicylanów i/lub leków immunosupresyjnych) lub anty-TNF α lub ich nietolerancji.	[134]
	CADTH (2016)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu GKS, leków immunosupresyjnych lub anty-TNF α lub ich nietolerancji. Leczenie wedolizumabem należy zakończyć jeśli odpowiedź kliniczna nie zostanie osiągnięta przed podaniem czwartej dawki leku.	[136]
	PBAC (2015)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Ciężka ChLC.	[135]
	HAS (2015)	<u>Pozytywna rekomendacja</u> . Umiarkowana do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu terapii GKS, leków immunosupresyjnych i anty-TNF α lub jej nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do jej stosowania.	[137]

A.2. Przeszukanie badań dla INF

Przeprowadzono systematyczne przeszukanie, którego celem była identyfikacja klinicznych badań randomizowanych obejmujących chorych z ciężką lub umiarkowaną ChLC, stosujących INF po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem ADA.

Przeszukanie ograniczono do daty publikacji od 2012 roku, ponieważ dla wcześniejszych lat bazowano na wynikach przeszukań systematycznych przeprowadzonych w ramach przeglądów systematycznych:

- Dretzke z 2011 roku, [168]
- do analizy klinicznej z 2012 roku będącej częścią wniosku o finansowanie leku REMICADE, [169]
- Kawalec 2013, [170]

w ramach których nie odnaleziono żadnego badania dla INF stosowanego po niepowodzeniu ADA.

W wyniku przeszukania podstawowego z sierpnia 2017 roku i jego aktualizacji przeprowadzonej w sierpniu 2018 roku przeszukano bazy PubMed, Embase i Cochrane. Odnaleziono łącznie 2544 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1896 publikacji, kwalifikując do dalszej analizy, na podstawie pełnych tekstów 5 pozycji bibliograficznych. Żadna z odnalezionych publikacji nie spełniała przyjętych kryteriów włączenia do analizy klinicznej. Poniżej (Tabela 37, Tabela 38, Tabela 39) zaprezentowano wyniki przeszukania w poszczególnych bazach medycznych oraz schemat selekcji badań zgodny PRISMA (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dla komparatora INF po niepowodzeniu ADA zgodnie z PRISMA

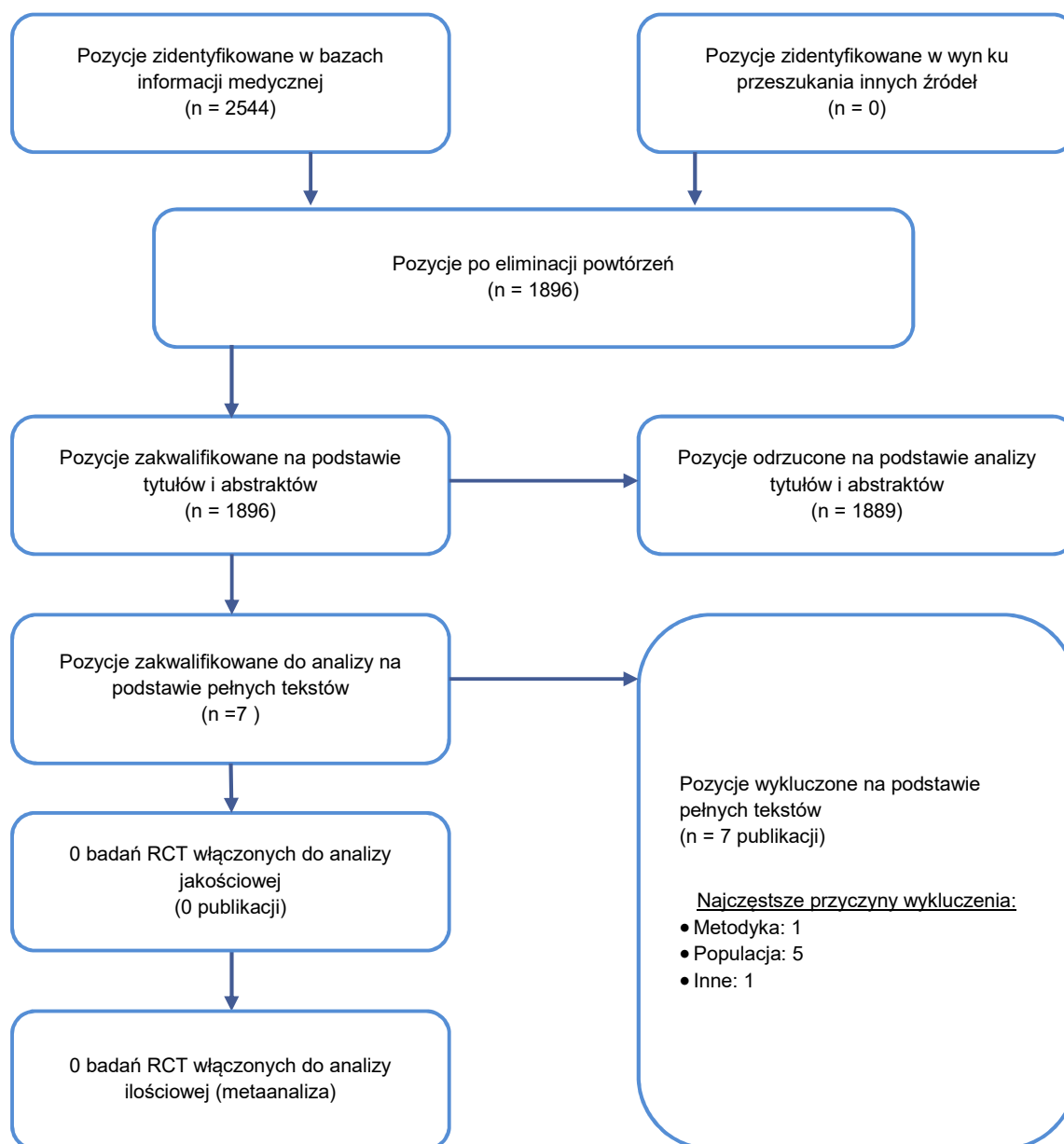


Tabela 37.
Wyniki wyszukiwania dla interwencji INF w bazie PubMed (MEDLINE)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Crohn*	49 230
#2	Crohn's	48 358
#3	"Crohn disease"	35 624
#4	"Crohn Disease"[Mesh]	34 545
#5	"Crohn's disease"	35 954
#6	"Crohns disease"	172
#7	"Crohn's enteritis"	13
#8	Ileocolitis	36 619

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#9	"terminal ileitis"	392
#10	"regional ileitis"	276
#11	"granulomatous colitis"	340
#12	"granulomatous enteritis"	155
#13	"regional enteritis"	871
#14	"enteritis regionalis"	16
#15	"regional enterocolitis"	34
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	49 687
#17	Infliximab	12 097
#18	Infliximab [Mesh]	8523
#19	Remicade	12 123
#20	Remsima	130
#21	Inflectra	34
#22	Flixabi	3
#23	'monoclonal antibody ca2'	19
#24	'mab ca2'	2
#25	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	12 141
#26	#16 AND #25	3569
#27	((((((((((((((((((((("randomized controlled trial"[PT]) OR (((("randomized controlled trial" OR random*) OR RCT)) OR (((((singl*) OR doubl*) OR treb*) OR tripl*)) AND ((blind*) OR mask*))) OR (single blind)) OR (double blind)) OR (triple blind)) OR (placebo)) OR (placebo-controlled)) OR (blinding)) OR (((cross*over) OR crossover)) AND ((trial) OR study))) OR (controlled clinical trial)) OR (((random*) AND controlled) AND study*)) OR (((random*) AND controlled) AND trial*)) OR (((random) OR randomly)) AND ((allocation) OR allocate*))))))))))	1 384 645
#28	#26 AND #27	476
#29	#26 AND #27 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2017/12/31	167
Data przeszukania: 28 sierpnia 2017 roku		
Aktualizacja z dnia 29 sierpnia 2018 roku: #16 AND #27 (Filters: Publication date from 2017/08/28 to 2018/12/31): 26		

Tabela 38.
Wyniki wyszukiwania dla interwencji INF w bazie EMBASE

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Crohn* AND [embase]/lim	78 626
#2	'crohn s' AND [embase]/lim	58 338
#3	'crohn disease'/exp AND [embase]/lim	67 122
#4	'crohn disease' AND [embase]/lim	67 733
#5	'crohns disease' AND [embase]/lim	784
#6	'crohn s disease' AND [embase]/lim	52 299
#7	'crohn s enteritis' AND [embase]/lim	19

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#8	ileocolitis AND [embase]/lim	512
#9	'terminal ileitis' AND [embase]/lim	317
#10	'regional ileitis' AND [embase]/lim	65
#11	'granulomatous colitis' AND [embase]/lim	364
#12	'granulomatous enteritis' AND [embase]/lim	98
#13	'regional enteritis' AND [embase]/lim	354
#14	'enteritis regionalis' AND [embase]/lim	36
#15	'regional enterocolitis' AND [embase]/lim	17
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #13 OR #14 OR #15	79 160
#17	infiximab AND [embase]/lim	39 403
#18	'infiximab'/exp AND [embase]/lim	38 858
#19	'remicade' AND [embase]/lim	4254
#20	'remsima' AND [embase]/lim	198
#21	'inflectra' AND [embase]/lim	203
#22	'flixabi' AND [embase]/lim	221
#23	'monoclonal ant body ca2' AND [embase]/lim	38
#24	'mab ca2' AND [embase]/lim	3
#25	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	39 458
#26	#16 AND #25	12 726
#27	'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR treb* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND blind) OR (double AND blind) OR (triple AND blind) OR placebo OR 'placebo controlled' OR blinding OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	1 599 214
#28	#26 AND #27	2791
#29	#26 AND #27 AND [1-1-2012]/sd NOT [28-8-2017]/sd	1301
Data przeszukania: 28 sierpnia 2017 roku		
Aktualizacja z dnia 29 sierpnia 2018 roku: #26 AND #27 AND [28-8-2017]/sd NOT [1-9-2018]/sd: 440		

Tabela 39.
Wyniki wyszukiwania dla interwencji INF w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Crohn*	2998
#2	'crohn s'	2811
#3	MeSH descriptor [Crohn Disease] explode all trees	1144
#4	'Crohn's disease'	2585
#5	'Crohns disease'	82
#6	'Crohn disease'	2872
#7	'Crohn's enteritis'	136

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#8	ileocolitis	40
#9	'terminal ileitis'	21
#10	'regional ileitis'	23
#11	'granulomatous colitis'	20
#12	'granulomatous enteritis'	9
#13	'regional enteritis'	35
#14	'enteritis regionalis'	0
#15	'regional enterocolitis'	60
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	3073
#17	Infliximab	1685
#18	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	476
#19	Remicade	97
#20	Remsima	14
#21	Inflectra	11
#22	Flixabi	0
#23	"monoclonal antibody cA2"	16
#24	"MAb cA2"	6
#25	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1692
#26	#16 AND #25	473
#27	#16 AND #25 in Trials	339
#28	#16 AND #25 in Trials ograniczenie od 2012	221
Data przeszukania: 28 sierpnia 2017 roku		
#16 AND #25 with Cochrane Library publication date from Aug 2017 to Sep 2018: 209		