



Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, wrzesień 2018

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Alvogen Poland Sp. z o.o.

ul. Książnica 4a

01-607 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Alvogen Poland Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenezą	9
2.3 Rozpoznawanie	10
2.3.1 Ocena aktywności choroby – skala CDAI	11
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	12
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	14
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	15
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
2.8 Wybór populacji docelowej	30
3 Interwencja	31
3.1 Charakterystyka interwencji	31
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	32
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	32
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	33
3.1.4 Mechanizm działania	34
3.1.5 Przeciwwskazania	34
3.1.6 Przedawkowanie	35
3.1.7 Działania niepożądane	35
3.1.8 Kompetencje personelu	37
3.2 Status refundacyjny w Polsce	38
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla infliksymabu (Inflixtra®)	38
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla infliksymabu (Inflixtra®)	40
3.5 Rekomendacje refundacyjne	40
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	40
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	41
4 Technologie opcjonalne	45
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	45
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	46
5 Efekty zdrowotne	48
6 Rodzaj i jakość dowodów	50
7 Podsumowanie	51
Aneks 1. Wnioskowany program lekowy	52

Aneks 2. Technologia opcjonalne refundowane w Polsce	54
Spis tabel	79
Bibliografia	80

Wykaz skrótów i akronimów

5-ASA	mesalazyna
ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
AGA	<i>American Gastroenterological Association</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BSC	leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAG	<i>Canadian Association of Gastroenterology</i>
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
chLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristic</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IBD	nieswoiste zapalenia jelit (ang. <i>inflammatory bowel disease</i>)
JSGE	<i>Japanese Society of Gastroenterology</i>
mc.	masa ciała
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NCP	<i>National Centre for Pharmacoconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OB	odczyn Biernackiego
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TNF	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

WZJG

| wrzodzące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych infliksymabu (Inflixtra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych. Analiza dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego o populację do rosyjskich [redacted] czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, 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.

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC, ICD-10: K50) należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit. Najbardziej charakterystyczną cechą choroby są odcinkowe zmiany zapalne w jelicie cienkim lub grubym, przedzielone fragmentami zdrowymi. Początek choroby Leśniowskiego-Crohna jest najczęściej niezauważalny, a mało specyficzne objawy często utrudniają oraz opóźniają postawienie prawidłowej diagnozy nawet o kilka lat.

Epidemiologia

W Polsce wciąż brakuje dokładnych danych statystycznych odnośnie rozpowszechnienia chLC. Od sierpnia 2005 roku prowadzony jest Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna zbierający najważniejsze dane demograficzne i kliniczne. Zgodnie z informacjami z tego rejestru, szacuje się, że obecnie w Polsce dotkniętych tą chorobą jest ponad 6 tys. osób (6 297). Przy przyjęciu danych literaturowych, tj. rozpowszechnienia choroby wynoszącego od 40 do 50 przypadków na 100 000 osób, liczba osób z chLC wynosiłaby od 12 614 do 15 768. Natomiast przy uwzględnieniu zapadalności na poziomie 0,1-4,2/100 000, liczba nowych przypadków chLC wynosiłaby od 31 do 678 przypadków rocznie.

Metody leczenia

Ponieważ etiologia choroby jest nieznaną, nie ma leczenia przyczynowego. Wybór sposobu leczenia zależy m.in. od umiejscowienia choroby, jej objawów i występowania powikłań. Celem terapii choroby Leśniowskiego-Crohna jest uzyskanie remisji i jak najdłuższe jej utrzymanie.

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii chLC są: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne. Leczenie farmakologiczne chLC obejmuje [Szczeklik 2016, AWA 2012]:

- leczenie przeciwzapalne;
- leczenie immunosupresyjne;
- leczenie biologiczne;
- antybiotykoterapię;
- leczenie objawowe.

Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z dnia 21.12.2017), w przypadku do rosyjskich osób, infliksymab jest obecnie refundowany w ciężkiej, czynnej postaci chLC (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) oraz w chLC z przetokami okołoodbytowymi (niezależnie od stopnia nasilenia choroby). Wskazanie rejestracyjne Inflectry® dotyczy chLC w stadium umiarkowanym do ciężkiego. Zgodnie z aktualnie obowiązującą punktacją w skali CDAI, ciężka postać choroby definiowana jest jako wynik >450 punktów, natomiast wartość > 300 punktów, mieści się w przedziale umiarkowanej aktywności choroby (od 220 do 450 punktów).

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci [REDACTED] choroby Leśniowskiego-Crohna;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi infliksymab (Inflixtra®);
- (C) komparatory, do których należy:
 - najlepsze leczenie wspomagające, na które składa się terapia lekami przeciwzapalnymi (glikokortykosteroidy, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego), bądź lekami immunosupresyjnymi (pochodne tiopuryny, metotreksat);
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - odsetek pacjentów z remisją;
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie;
 - jakość życia;
 - odsetek pacjentów hospitalizowanych;
 - z zakresu bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
 - zdarzenie niepożądane występujące w obrębie jelit;
 - zdarzenia niepożądane związane z infuzją infliksymabu;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
- (S) typ badań, tj.: badania randomizowane z grupą kontrolną (RTC), badania wtórne oraz badania oceniające efektywność praktyczną.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych infliksymabu (Inflixtra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych. Analiza dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego o populację dorosłych [REDACTED] czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, 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.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania infliksymabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- wyniki zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC, ICD-10: K 50) należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel disease*). Jest to przewlekły, zwykle zmienny proces zapalny, w którym zmiany chorobowe występują odcinkowo, przedzielone obszarami wolnymi od procesu zapalnego i mogą być zlokalizowane na całej długości przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy, niesymetryczny i pełnościenny. Najczęstsza lokalizacja zmian to końcowy odcinek jelita krętego i początkowy jelita grubego [Szczekliak 2016, Hebzdak 2011].

2.2 Etiologia i patogenezak

Etiologia i patogenezak choroby Leśniowskiego-Crohna jest mało poznana [Szczekliak 2016, Hebzdak 2011, Żurawki 2009].

Wśród czynników uczestniczących w etiopatogenezie choroby Leśniowskiego-Crohna można wymienić czynniki [Szczekliak 2016]:

- genetyczne – podatność na zachorowanie zależy m.in. od mutacji genu białka NOD2 (ang. *nucleotide oligomerization domain*), zwanego też CARD15 (ang. *caspase recruitment domain family*) zlokalizowanego na chromosomie 16, regulującego aktywację makrofagów w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne; obecność dwóch alleli zmutowanego genu zwiększa ryzyko zachorowania na chLC 20-40-krotnie;
- środowiskowe:
 - o bakterie flory jelitowej – flora bakteryjna w przypadku nieswoistych zapaleń jelit różni się ilościowo oraz jakościowo od flory występującej u osób zdrowych;
 - o palenie papierosów – wielokrotnie dowiedziono, że istnieje związek pomiędzy uzależnieniem pacjentów od papierosów, a wzrostem zachorowalności na chLC [Gmerek 2012];
 - o dieta – wyższa zapadalność na chLC w krajach wysoko rozwiniętych ma prawdopodobnie związek z dietą bogatszą w sacharozę, węglowodany proste oraz kwasy tłuszczowe omega, a uboższą w warzywa i owoce [Gmerek 2012];
- immunologiczne – w przebiegu chLC zachodzi wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4⁺; pobudzone limfocyty T wytwarzają zwiększone ilości cytokin, które wpływają na dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej.

Ponadto wykazano, że choroba Leśniowskiego-Crohna częściej występuje się u osób rasy białej niż u pozostałych [Żurawski 2009, Crawford 1999, Rosai 1996].

Najbardziej charakterystyczną cechą choroby są odcinkowe zmiany zapalne w jelicie cienkim lub grubym, przedzielone fragmentami zdrowymi. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, ale stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego,

prowadząc do jej zniszczenia i włóknienia, czego następstwem jest powstawanie przetok i zwężeń [Szczekliak 2016].

2.3 Rozpoznawanie

Początek choroby Leśniowskiego-Crohna jest najczęściej niezauważalny, a mało specyficzne objawy często utrudniają oraz opóźniają postawienie prawidłowej diagnozy nawet o kilka lat [elitami.org]. Ze względu na różne lokalizacje chLC wykorzystuje się wiele badań służących do jej potwierdzenia bądź wykluczenia. Obecne badania służące do diagnostyki chLC można podzielić na pięć grup [Szczekliak 2016; Gmerek 2012]:

- badania laboratoryjne:
 - o badania rutynowe – są mało przydatne w ustalaniu rozpoznania, ale pomocne przy wykrywaniu oraz określaniu stopnia niedoborów oraz ocenie aktywności choroby (mogą wykazać m.in. umiarkowaną niedokrwistość, zwiększone stężenie CRP);
 - o przeciwciała przeciwko *Saccharomyces Saccharomyces* (ASCA) – występują u ~60% chorych, mogą być pomocne w różnicowaniu z WZJG;
- kontrastowe badania radiologiczne – badania kontrastowe jelit ujawniają odcinkowe zmiany jelita cienkiego lub grubego: pojedyncze lub mnogie zwężenia, głębokie owrzodzenia, dające obraz „kolców róży” lub „spinek do mankietów”;
- badania obrazowe (USG, TK, MR) – umożliwiają uwidocznienie ściany jelita, ocenę jego grubości oraz szerokości światła. Ich główną zaletą jest możliwość ujawnienia zmian położonych poza światłem przewodu pokarmowego, zwłaszcza ropni i przetok. Najdokładniejszą ocenę ściany jelit oraz przetok można uzyskać za pomocą CT i MR wykonanych techniką enterografii/enteroklizy. Czułość CT i MR w rozpoznawaniu chLC ocenia się na ~80%;
- badania endoskopowe:
 - o rektoskopia – może ujawnić nieregularne zwężenie światła odbytnicy, wysepkowe zajęcie błony śluzowej z pozostawieniem odcinków zdrowych oraz obecność owrzodzeń;
 - o kolonoskopia – umożliwia ocenę rodzaju i zakresu zmian zapalnych w okrężnicy i końcowym odcinku jelita krętego. Podczas kolonoskopii należy pobrać liczne wycinki z końcowego odcinka jelita krętego i całego jelita grubego;
 - o endoskopia kapsułkowa – powinna być zarezerwowana dla chorych o dużym podejrzeniu klinicznym zmian zapalnych w jelicie cienkim, niedostępnym dla zwykłych badań endoskopowych i radiologicznych. Rozpoznanie mało zaawansowanej chLC udaje się potwierdzić w 40-70% przypadków;
- badania histologiczne – wycinki pobrane zwykłymi kleszczykami są zbyt małe i płytkie, a ich ocena mikroskopowa wykazuje najczęściej tylko cechy nieswoistego zapalenia błony śluzowej. chLC nie ma patognomicznych cech histologicznych;

w 60% w ścianie jelita obecne są nieserowaciejące ziarniaki zbudowane z komórek nabłonkowych, komórek olbrzymich wielojądrowych typu Langhansa i limfocytów.

2.3.1 Ocena aktywności choroby – skala CDAI

W praktyce klinicznej ocena aktywności choroby jest trudna, natomiast ma ona istotne znaczenie dla wyboru sposobu leczenia [Szczekliak 2016]:

- aktywność mała – chory może chodzić, jeść i pić; utrata masy ciała <10%; bez niedrożności przewodu pokarmowego, gorączki, bez cech odwodnienia, badalnego oporu, tkliwego brzucha, stężenie białek CRP zazwyczaj zwiększone;
- aktywność umiarkowana – okresowe wymioty lub utrata masy ciała >10%; leczenie postaci łagodnej jest nieskuteczne; w badaniu jamy brzusznej stwierdza się tkliwy opór; bez cech jawnej niedrożności; podwyższone stężenie CRP;
- aktywność duża – wyniszczenie (BMI <18 kg/m²), niedrożność lub ropień; objawy utrzymują się pomimo intensywnego leczenia; stężenie CRP znacznie zwiększone.

W przypadku populacji dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w celu oceny stopnia aktywności choroby stosuje się wskaźnik aktywności chLC CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*). CDAI obejmuje 8 zmiennych – zarówno obiektywnych, jak i subiektywnych (liczba luźnych stolców, bóle brzucha, samopoczucie pacjenta, objawy pozajelitowe i powikłania, stosowanie leków przeciwbiegunkowych, obecność badalnego guza w prawym dole biodrowym, hematokryt, masa ciała). Zakres punktacji mieści się w przedziale od 0 do 600 punktów. W zależności od uzyskanego wyniku, aktywność możemy określić jako: stan remisji (<150 punktów), małą (150-219), średnią (220-450) lub dużą aktywność (>450) [Stawczyk-Eder 2013]. Do wad skali CDAI, można zaliczyć m.in. różnice w ocenie w zależności od osoby oceniającej, ponieważ, jak wspomniano powyżej, część parametrów ma charakter subiektywny (np. samopoczucie chorego). Nie jest to także dobra metoda do oceny aktywności chLC u pacjentów z zaawansowanymi przetokami oraz u chorych z ileo- lub kolostomią [Stawczyk-Eder 2013, Sauer 2013].

W Tab. 1 przedstawiono arkusz obliczania wskaźnika CDAI [Stawczyk-Eder 2013].

Tab. 1. Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna CDAI.

Oceniany parametr	Punktacja	Mnożnik
Liczba luźnych wypróżnień (suma z 7 dni)	Liczba luźnych stolców	×2
Ból brzucha (w ciągu 7 dni)	0: brak	×5
	1: lekki	
	2: umiarkowany	
	3: ciężki	
Ogólne samopoczucie (ocena z 7 dni)	0: dobre	×7
	1: nieco obniżone	
	2: obniżone	
	3: znacznie obniżone	
	4: złe	

Oceniany parametr	Punktacja	Mnożnik
Powikłanie spoza przewodu pokarmowego (1 punkt za każde powikłanie)	Zapalenie /ból stawów	×20
	Zapalenie błony naczyniowej oka	
	Rumień guzowaty	
	Zgorzelinowe zapalenie skóry	
	Aftowe zapalenie jamy ustnej	
	Szczelina, przetoka, ropień około odbytowy	
	Inna przetoka	
	Temperatura ciała > 37,8°C	
Konieczność stosowania leków przeciwbiegunkowych	0: nie	×30
	1: tak	
Wyczuwalny guz w jamie brzusznej	0: nie	×10
	2: wątpliwe	
	5: pewne	
Hematokryt (HCT) - różnica między HCT badanym, a HCT należnym	Kobiety: <0,42	×6
	Mężczyźni: <0,47	
Masa ciała badana w odniesieniu do masy należnej dla wieku i płci	$[1 - (\text{aktualna} / \text{należna masa ciała})] \times 100$	×1

Źródło: Stawczyk-Eder 2013

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Przebieg choroby jest wieloletni, z okresami zaostrzeń i remisji. Jedynie u 5% chorych występuje jeden rzut choroby z długotrwałą remisją. W obrazie klinicznym chLC dominują objawy dysfunkcji przewodu pokarmowego, a charakterystyczne objawy pozajelitowe i powikłania metaboliczne wskazują na zakłócenie ogólnoustrojowe homeostazy. Zajęcie przewodu pokarmowego obejmuje [Szczekliak 2016]:

- jelita – najczęstsza lokalizacja zmian to końcowy odcinek jelita krętego (40-50% przypadków); u 25-30% chorych choroba jest ograniczona do jelita cienkiego; jelito cienkie i grube zajęte są jednocześnie w 30-40% przypadków, a samo jelito grube w 20% przypadków;
- górny odcinek przewodu pokarmowego – zmiany w przełyku, żołądka i dwunastnicy występują u 0,5-13% chorych; zmiany w jamie ustnej stwierdza się u 40-80% dzieci i 5-20% dorosłych, niekiedy na początku choroby, a czasami po wielu latach od rozpoznania;
- okolica odbytu – charakterystyczne dla chLC są zmiany w okolicy odbytu, takie jak szczeliny, przetoki lub ropnie; stwierdza się je u 35-45% pacjentów.

Do ogólnych nieswoistych objawów należą: osłabienie, gorączka spowodowana stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała, które może być spowodowane niedostatecznym odżywieniem lub zespołem złego wchłaniania. Objawy chLC zależą od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym [Szczekliak 2016, Jasyk 2008]:

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

Do charakterystycznych powikłań związanych z chLC można zaliczyć samoistne tworzenie się przetok zewnętrznych lub wewnętrznych, pojedynczych lub mnogich. Oprócz przetok, głównym miejscowym powikłaniem choroby jelita cienkiego są otorbione ropnie międzypętłowe oraz znaczne zwężenie światła jelita z objawami niepełnej niedrożności [Szczekliak 2016].

Rokowanie co do wyleczenia chLC jest niepomyślne. W przypadku wielu chorych uzyskuje się jedynie okresową remisję. Przynajmniej połowa pacjentów musi być operowana w ciągu całego swojego życia. Wyniki operacji nie są jednak w pełni zadowalające – w przypadku chorób jelita cienkiego częstość nawrotów dochodzi do 70%. Prawie co drugi chory leczony operacyjnie wymaga ponownej operacji. W chLC jelita grubego rokowanie wydaje się lepsze (po zabiegu proktokolektomii wznowy w jelicie krętym pojawiają się u 7-10% chorych) [Szczekliak 2016]. Choroba Leśniowskiego-Crohna rzadko stanowi bezpośrednią przyczynę zgonu, choć w przypadku ciężkiej choroby może dojść do perforacji przewodu pokarmowego zakończonej zgonem. Całkowita umieralność w przypadku chLC nie różni się od stwierdzonej w populacji ogólnej, jest natomiast większa (3-6-krotnie) u chorych z rozległym zajęciem jelita cienkiego (>100 cm), gdy choroba zlokalizowana jest w żołądku, dwunastnicy lub jelicie czczym oraz przy rozpoznaniu pomiędzy 20. a 29. rokiem życia [Ziarkowska 2007].

Jako schorzenie przewlekłe, chLC stanowi poważny problem zarówno dla pacjentów, jak i najbliższego otoczenia. Fakt, iż chLC jest w dalszym ciągu nieuleczana, jest bardzo trudny do zaakceptowania przez pacjenta oraz często prowadzi do rozwoju depresji, która działa jako psychogeny czynnik, przyczyniając się do pogorszenia stanu klinicznego pacjenta. Bardzo ważnym elementem właściwego prowadzenia choroby jest nie tylko łagodzenie objawów, ale również poprawa jakości życia chorego. Choroba Leśniowskiego-Crohna, z racji

przewlekłego przebiegu, może doprowadzić do niepełnosprawności chorego, rozwoju negatywnych zachowań i emocji, upośledzenia funkcji biopsychospołecznych pacjenta, w konsekwencji powodując niższą jakość życia [Bąk 2015].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna są zróżnicowane. Szacuje się, że rozpowszechnienie choroby wynosi od około 40-50 do około 100 przypadków na 100 000 osób. W krajach europejskich rozpowszechnienie waha się od 1,5 (w Rumunii) do 213 (w Szwecji) przypadków na 100 000 mieszkańców [Burisch 2013]. Obserwuje się, że rozpowszechnienie choroby Leśniowskiego-Crohna jest wyższe w krajach rozwiniętych oraz krajach położonych na północy Europy [Shivananda 1999].

Zapadalność na tę chorobę w krajach europejskich szacowana jest na około 5 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie [Szczekliki 2016]. Zapadalność na chLC waha się w zależności od regionu, w którym jest badana. Wielka Brytania, Ameryka Północna i północne części Europy to regiony o największej zapadalności [Hovde 2012]. W duńskim badaniu z 1997 roku pojawia się informacja, że współczynnik zapadalności dla mężczyzn na 100 000 osobolat wzrósł z 3,3 w 1981-1984 roku do 4,1 w 1989-1992 roku. W przypadku kobiet na tym samym obszarze i w tych samych przedziałach czasowych współczynnik zapadalności wzrósł z 4,6 do 6,2 [Fonager 1997]. Ostatnie badanie, w którym uwzględniono wszystkie nowe przypadki chLC w Finlandii pomiędzy 2000 i 2007 rokiem, wykazało ogólną zapadalność wynoszącą 9,2 na 100 000 mieszkańców. Współczynnik zapadalności badany w USA, wyniósł 5,7 przypadków na 100 000 osobolat pomiędzy 1940 i 1993 rokiem. W okresie objętym badaniem odnotowano wzrost zapadalności: w latach 1940-1943 współczynnik zapadalności wynosił 1,0, podczas gdy w latach 1984-1993 wynosił 6,9 [Lofus 1998]. Zapadalność w krajach Azji i Afryki jest niska, jakkolwiek badania z tych rejonów sugerują, że zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna wzrasta [Ahuja 2010, Thia 2008]. Dane epidemiologiczne wskazują na ciągły wzrost zapadalności na chLC. Szacuje się, że wzrost ten może wynosić w ciągu dekady nawet około 70% [Lapidus 2006, Loftus 2004].

W Polsce wciąż brakuje dokładnych danych statystycznych dotyczących rozpowszechnienia chLC. Od sierpnia 2005 roku prowadzony jest Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna zbierający najważniejsze dane demograficzne i kliniczne. Zgodnie z informacjami z tego rejestru, szacuje się, że obecnie w Polsce dotkniętych tą chorobą jest ponad 6 tys. osób (6 297) [Rejestr chLC].

Na podstawie wyników badania Wiercinska-Drapalo 2005, zapadalność na chLC wśród polskiej populacji oszacowano na 0,1/100 000 rocznie [Lakatos 2006, Wiercinska-Drapalo 2005]. Natomiast w pracy doktorskiej Stochel-Gaudyn 2015, opracowanej na podstawie ogólnokrajowych rejestrów szpitalnych zachorowalność na chLC oszacowano na poziomie 4,2/100 000 [Stochel-Gaudyn 2015].

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja osób dorosłych w Polsce (w wieku ≥ 18 lat) w grudniu 2016 wynosiła 31 537 114 osób [GUS 2016]. Przy przyjęciu rozpowszechnienia choroby wynoszącego od 40 do 50 przypadków na 100 000 osób, liczba osób z chLC wynosiłaby od 12 614 do 15 768. Natomiast przy uwzględnieniu zapadalności na

poziomie 0,1-4,2/100 000, liczba nowych przypadków chLC wynosiłaby od 31 do 678 przypadków rocznie – patrz Tab. 2.

Tab. 2. Epidemiologia chLC w Polsce.

Parametr	Liczba ludności w Polsce w wieku ≥ 18 lat	Dane literaturowe	Liczba pacjentów z chLC	Źródło
Zapadalność	31 537 114	0,1-4,2/100 000,	31-678	Lakatos 2006, Wiercinska-Drapalo 2005, Stochel-Gaudyn 2015
Chorobowość		brak danych specyficznych dla populacji polskiej, przyjęto chorobowość na poziomie 40-50/100 000		12 614-15 768

Obciążenie chorobą

Choroba Leśniowskiego-Crohna w znacznym stopniu wpływa na zdolność do wykonywania pracy. W rok po ustaleniu rozpoznania 75% pacjentów jest nie w pełni zdolnych do pracy, a po 5-10 latach około 15% jest trwale niezdolnych do pracy. Biorąc pod uwagę fakt, że choroba dotyczy głównie młodych osób w wieku produkcyjnym, potencjalne straty dla gospodarki, związane z utratą produktywności chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, mogą być znaczne [Carter 2004].

W celu pomiaru obciążenia chorobą Leśniowskiego-Crohna wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku dozanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu [WHO DALY]. W przypadku Polski, DALY dla chorób zapalnych jelit w 2015 roku wynosiło 22,2 (nie dysponowano danymi dla chLC).

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Ponieważ etiologia choroby jest nieznana, nie ma leczenia przyczynowego. Wybór sposobu leczenia zależy m.in. od umiejscowienia choroby, jej objawów i występowania powikłań. Celem terapii choroby Leśniowskiego-Crohna jest uzyskanie remisji i jak najdłuższe jej utrzymanie [Hanauer 2001].

Postępowaniem z wyboru u większości chorych jest leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku powikłań lub nieskuteczności farmakoterapii [Witanowska 2011].

Zalecenia ogólne obejmują [Szczeklik 2016, Witanowska 2011, Bartnik 2007]:

- zaprzestanie palenia tytoniu – ma istotne znaczenie w zapobieganiu nawrotom u chorych palących;
- unikanie innych czynników powodujących zaostrzenia – profilaktyka chorób infekcyjnych (zarówno dróg oddechowych, jak i przewodu pokarmowego), unikanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, nadmiernego stresu;
- uzupełnianie niedoborów – w zależności od potrzeby, w postaci ciężkiej konieczne może być leczenie odwodnienia, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, hipalbuminemii i niedokrwistości, a w postaci z zajęciem jelita krętego lub po jego wycięciu – niedoboru witaminy B12.

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii chLC są: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne. Leczenie farmakologiczne chLC obejmuje [Szczekliak 2016, AWA 2012]:

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

- o infliksymab – chimeryczne (ludzko-mysie) przeciwciało monoklonalne należące do klasy IgG1; wskazania do zastosowania to: indukcja i podtrzymanie remisji chLC o przebiegu średnio ciężkim do ciężkiego, jeśli glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne okazały się nieskuteczne, niewskazane lub wywołują objawy nietolerancji; leczenie chLC z przetokami (w celu zamknięcia przetok) w przypadku nieskuteczności terapii konwencjonalnej (antybiotyki, leki immunosupresyjne, drenaż chirurgiczny). Lek podaje się we wlewie dożylnym trwającym min. 2h, w dawce 5 mg/kg mc., w schemacie 0-2-6 tygodni; w wyniku leczenia zwykle następuje szybkie ustąpienie objawów klinicznych i wygojenie błony śluzowej;
- o adalimumab – jest pierwszym całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF- α ; dodatkowym działaniem jest indukcja apoptozy monocytów i hamowanie aktywacji czynników adhezyjnych; wskazania obejmują: chLC o średniej i dużej aktywności u pacjentów, u których glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne są nieskuteczne lub niewskazane oraz u chorych, u których źle tolerowany lub nieskuteczny okazał się infliksymab; leczenie chLC z przetokami w przypadku nieskuteczności terapii konwencjonalnej; lek stosuje się we wstrzyknięciach podskórnym w dawce 160 i 80 mg (w Polsce zarejestrowana dawka to 80 i 40 mg) w odstępie dwutygodniowym;
- antybiotykoterapia:
 - o metronidazol i cyprofloksacyna – leczenie septycznych powikłań choroby, takich jak ropień, toksyczne rozdęcie okrężnicy czy sepsa, natomiast ich wpływ na podstawowy proces zapalny nie został udowodniony; wskazanie: niepowikłane przetoki okołoodbytowe;
- leczenie objawowe:
 - o leczenie przeciwbólowe – w zwalczaniu ciągłego bólu stosuje się metamizol lub opioidy; w zwalczanie bólu typu kolkowego stosowane są leki przeciwcholinergiczne;
 - o leczenie przeciwbiegunkowe – zmniejszenie nasilenia lub zahamowanie biegunki można uzyskać za pomocą leków przeciwcholinergicznych – difenoksylatu lub loperamidu; u chorych z biegunką po resekcji jelita krętego, spowodowaną upośledzeniem wchłaniania kwasów żółciowych, poprawę przynosi cholestyramina.

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych (wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.09.2018):

- wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG) z 2012 roku [PTG 2012];

- wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit z 2007 roku [Bartnik 2007];
- wytyczne *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) z 2016 roku [ECCO 2016];
- wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z 2012 roku, data ostatniej aktualizacji: maj 2016 [NICE 2012];
- wytyczne *American Gastroenterological Association* (AGA) z 2013 roku [AGA 2013];
- wytyczne *American College of Gastroenterology* (ACG) z 2018 roku [ACG 2018];
- wytyczne *World Congress of Gastroenterology on Biological therapy for Inflammatory Bowel Disease* z 2010 roku [WCOG 2010];
- wytyczne *Canadian Association of Gastroenterology* (CAG) z 2009 roku [CAG 2009];
- wytyczne *Japanese Society of Gastroenterology* (JSGE) z 2018 roku [JSGE 2018].

Podsumowując, we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych, rekomendowano stosowanie infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-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.

Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTG 2012 (Polska)	<p>Wytyczne PTG uwzględniają zalecenia ECCO, które zostały zmodyfikowane oraz dostosowane do polskich realiów. W wytycznych PTG zawarto następujące rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lekami pierwszego wyboru w osiąganiu remisji w chwili rozpoznania choroby są steroidy; w postaci łagodnej lub umiarkowanej o lokalizacji krętniczko-krętnicznej leczenie można rozpocząć od budezonidu; w postaci umiarkowanej do ciężkiej należy rozważyć włączenie steroidów doustnych o działaniu układowym; w razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne lub anty-TNF w monoterapii lub w skojarzeniu; przedłużone leczenie steroidami oraz stosowanie dawek suboptymalnych nie jest zalecane; na każdym etapie terapii należy rozważyć także leczenie operacyjne; • leczenie immunosupresyjne tiopurynami (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna) jest zalecane, jako podstawowe w terapii podtrzymującej; w razie braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazana jest weryfikacja dawkowania oraz rozważenie innych niż zaostriżenie choroby przyczyn objawów; • leczeniem alternatywnym jest metotreksat lub leki anty-TNF; zarówno infliksymab, jak i adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji w chLC; leczenie anty-TNF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi daje większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia; • w przypadku pierwotnej nieskuteczności jednego z preparatów anty-TNF należy rozważyć leczenie innym preparatem; w przypadku wtórnej utraty skuteczności leku anty-TNF należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację terapii dotychczasowym preparatem albo włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego; • prawidłowy stan odżywienia poprawia wyniki leczenia chLC; odpowiednie leczenie żywieniowe (zarówno enteralne, jak i parenteralne) powinno być integralnym elementem terapii chLC.
Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit z 2007 (Polska)	<p>Polskie wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie glikokortykosteroidów – prednizonu w przypadku średnio ciężkiego przebiegu choroby i dożylnego hydrokortyzonu lub metyloprednizolonu w przypadku ciężkiego przebiegu choroby; w przypadku steroidozależności zaleca się stosowanie budezonidu; • w przypadku łżejszych rzutów choroby umiejscowionych w jelicie grubym zaleca się sulfasalazynę, natomiast kwas 5-aminosalicylowy jest zalecany w przypadku aktywnego zapalenia jelita krętego i czczego; • w kwestii leczenia immunosupresyjnego, zaleca się analogi puryny (azatiopryna; 6-merkaptopuryna) oraz metotreksat; analogi puryny zaleca się w przypadku występowania przetok, ciężkich zmian okołoodbytnicznych lub rozległego zajęcia jelita, natomiast metotreksat w przypadku steroidozależności lub odporności na inne leki; • spośród terapii biologicznych zaleca się infliksymab i adalimumab; polskie wytyczne nie określają kolejnych linii leczenia (algorytmu leczenia) ani warunków, jakie muszą zostać spełnione, aby można było rozpocząć terapię biologiczną;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • antybiotyki nie są rutynowo stosowane w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jednak w przypadku wystąpienia zmian okołoodbytowych zaleca się metronidazol lub ewentualnie cyprofloksacynę; • ponadto zalecane jest stosowanie odpowiedniej diety i leczenie objawowe: przeciwbólowe (leki antycholinergiczne, paracetamol) i przeciwbiegunkowe (leki antycholinergiczne).
ECCO 2016 (Europa)	<p>W wytycznych ECCO zawarto następujące rekomendacje:</p> <p>Leczenie w zależności od umiejscowienia choroby oraz jej aktywności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chLC zlokalizowane w okolicy krętniczo-kątniczej: <ul style="list-style-type: none"> ◦ łagodna aktywność: preferowanym leczeniem jest budezonid; ◦ umiarkowana aktywność: należy zastosować budezonid lub systemowe glikokortykosteroidy; w przypadku niepowodzenia powyższych schematów należy zastosować leczenie anti-TNF; u niektórych pacjentów z rzadko nawracającą chorobą można zastosować glikokortykosteroidy w połączeniu z immunomodulatorem; u pacjentów opornych na steroidy i/lub anti-TNF, odpowiednią alternatywą jest vedolizumab; ◦ ciężka aktywność: początkowo należy zastosować ogólnoustrojowe leczenie glikokortykosteroidami; w przypadku pacjentów z nawracającą chorobą odpowiednią strategią jest leczenie oparte na anti-TNF, leczenie chirurgiczne stanowi alternatywę w przypadku pacjentów z chorobą oporną na konwencjonalne leczenie; • w przypadku choroby okrężnicy należy zastosować systemowe glikokortykosteroidy; w przypadku niepowodzenia powyższego schematu należy zastosować leczenie anti-TNF; u pacjentów opornych na steroidy i/lub anti-TNF, odpowiednią alternatywą jest vedolizumab; • rozległą chorobę jelita cienkiego zaleca się leczyć systemowymi glikokortykosteroidami, ale również należy rozważyć wczesną terapię opartą na anti-TNF; u pacjentów ze złą prognozą zalecana jest terapia anti-TNF; • w przypadku choroby żołądka i przetyku zaleca się zastosowanie inhibitorów pompy protonowej; w przypadku ciężkiej choroby wymagane jest dodatkowe leczenie systemowymi glikokortykosteroidami lub lekami anti-TNF. <p>Leczenie w zależności od przebiegu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorobę oporną na steroidy zaleca się leczyć przy użyciu leków anti-TNF; ponadto należy rozważyć oraz omówić możliwość leczenia chirurgicznego; • wszystkie obecnie dostępne leki anti-TNF stosowane w chLC mają podobną skuteczność oraz podobny profil bezpieczeństwa; wybór określonego preparatu zależy od dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta oraz kosztu leczenia; • szczególną uwagę należy zwrócić na ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń, jako powikłania po terapii immunosupresyjnej, w tym terapii anti-TNF; • pacjentów z chLC należy poinformować o możliwości zastosowania uzupełniających, alternatywnych terapii. <p>Postępowanie w przypadku uzyskania remisji:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku uzyskania remisji za pomocą systemowych glikokortykosteroidów, należy rozważyć zastosowanie tiopuryny lub metotreksatu; w przypadku niektórych pacjentów, leczenie podtrzymujące nie jest wymagane; • w przypadku nawrotu choroby, można rozważyć zwiększenie dawek leków stosowanych w leczeniu podtrzymującym; w celu utrzymania remisji nie należy stosować steroidów; w przypadku choroby zlokalizowanej należy rozważyć leczenie chirurgiczne; • w przypadku pacjentów z rozległą chorobą, w celu utrzymania remisji zaleca się stosowanie tiopuryny; w przypadku pacjentów z agresywnym /ciężkim przebiegiem choroby lub słabym rokowaniem, należy wziąć pod uwagę strategię opartą na lekach anty-TNF; • pacjenci nieleczeni wcześniej lekami immunosupresyjnymi, uzależnieni od terapii kortykosteroidami, we wczesnej fazie choroby powinni być leczeni tiopuryną, metotreksatem lub lekami anty-TNF; • pacjenci z chorobą nawracającą, stosujący leczenie tiopuryną, powinni zostać ocenieni pod kątem przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz objawów stanu zapalnego; optymalizacja dawki może poprawić odczek uzyskiwanych odpowiedzi; w stosowanych przypadkach należy zmienić terapię na terapię metotreksatem lub anty-TNF; • jeżeli remisję osiągnięto przy zastosowaniu terapii skojarzonej anty-TNF z tiopuryną, zaleca się stosowanie takiego samego schematu w leczeniu podtrzymującym; monoterapia tiopuryną może być stosowana u wybranych pacjentów, którzy osiągnęli trwałą remisję w trakcie stosowania terapii skojarzonej; jeżeli remisja została osiągnięta dzięki zastosowaniu monoterapii anty-TNF, odpowiednie jest leczenie za pomocą monoterapii anty-TNF; leczenie podtrzymujące vedolizumabem jest odpowiednie u pacjentów, u których osiągnięto remisję w trakcie stosowania vedolizumabu; • w przypadku pacjentów, którzy uzyskali długotrwałą remisję w trakcie terapii tiopuryną oraz którzy nie wykazują objawów zapalenia, można rozważyć zaprzestanie leczenia; w razie konieczności, można rozważyć przedłużoną terapię lekami anty-TNF; • w przypadku utraty odpowiedzi na leki anty-TNF, w pierwszej kolejności należy zmienić schemat dawkowania; zwiększenie dawki lub skrócenie odstępów między stosowanymi dawkami są równoważnymi strategiami; w przypadku gdy optymalizacja dawki okaże się nieskuteczna, należy zastosować inny lek z grupy anty-TNF.
NICE 2012 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne rekomendują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie konwencjonalnych glikokortykosteroidów w monoterapii (prednizolon, metyloprednizolon lub hydrokortyzon podawany dożylnie) w celu indukcji remisji u pacjentów z pierwszą manifestacją choroby lub pojedynczym zaostrzeniem zapalnym w okresie 12 miesięcy; • żywienie dojelitowe, jako alternatywę dla konwencjonalnych glikokortykosteroidów w celu indukcji remisji u dzieci, u których istnieje obawa o wzrost lub działania niepożądane oraz u młodzieży, gdy istnieje obawa o wzrost;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów, którzy nie tolerują glikokortykosteroidów lub leczenie nimi jest przeciwwskazane, należy rozważyć zastosowanie 5-ASA w przypadku pierwszej manifestacji choroby lub pojedynczego zaostrzenia zapalnego chLC w okresie 12 miesięcy; 5-ASA jest mniej efektywny niż konwencjonalne glikokortykosteroidy, ale może powodować mniej skutków ubocznych; • nie zaleca się stosowania budezonidu lub leczenia 5-ASA w ciężkim stadium choroby lub w przypadku zaostrzeń; • nie zaleca się stosowania azatiopryny, metotreksatu lub mekaptopu ryny w monoterapii w celu indukcji remisji; • infliksymab, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jest zalecany w leczeniu osób w wieku 6-17 lat z ciężką, czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, które nie odpowiedziały na leczenie konwencjonalne (w tym kortykosteroidy, immunomodulatory i podstawową terapię żywieniową), lub które nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego; konieczność kontynuowania leczenia powinna być weryfikowana co najmniej raz na 12 miesięcy; • leczenie infliksymabem lub adalimumabem powinno być kontynuowane tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody trwającej aktywnej choroby, określone przez obecność objawów klinicznych, markerów biologicznych i wyniki badań, w tym badania endoskopowego; • specjaliści powinni omówić z pacjentami ryzyko i korzyści wynikające z dalszego leczenia i rozważyć wycofanie z leczenia u wszystkich pacjentów, którzy są w stabilnej remisji klinicznej; pacjenci, którzy kontynuują leczenie infliksymabem lub adalimumabem powinni być poddawani ocenie aktywności choroby przynajmniej raz na 12 miesięcy w celu ustalenia, czy kontynuacja leczenia jest nadal uzasadniona klinicznie; pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia, powinni mieć możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia; • leczenie infliksymabem lub adalimumabem powinni rozpoczynać i prowadzić lekarze z doświadczeniem w stosowaniu inhibitorów TNF-α i leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna; • w przypadku, gdy pacjent zrezygnuje z otrzymywania leczenia podtrzymującego należy: omówić i uzgodnić z pacjentem i/lub rodzicem lub opiekunem, jeżeli jest taka konieczność, plan dalszego postępowania, w tym częstotliwości wizyt kontrolnych; upewnić się, że pacjent wie, które objawy mogą sugerować nawrót choroby i powinny być skonsultowane z lekarzem (najczęściej niezamierzona utrata masy ciała, bóle brzucha, biegunka, ogólne złe samopoczucie); upewnić się, że pacjent wie, jak uzyskać dostęp do systemu opieki zdrowotnej w przypadku wystąpienia nawrotu oraz omówić znaczenie niepalenia;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> dla pacjentów, którzy wybierają opcję leczenia podtrzymującego wskazana jest azatiopryna i merkaptopuryna w monoterapii w celu utrzymania remisji, gdy wcześniej stosowano konwencjonalny glikokortykosteroid lub budezonid w celu indukcji remisji; należy rozważyć stosowanie azatiopryny i merkaptopuryny w celu utrzymania remisji u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio tych leków (szczególnie tych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak zachorowanie we wczesnym wieku, choroby odczynowe, stosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu objawów i ciężkie objawy choroby); należy rozważyć metotreksat w celu utrzymania remisji tylko u osób, u których jest on potrzebny do wywołania remisji, lub którzy próbowali, ale nie tolerują azatiopryny lub merkaptopuryny w celu utrzymania remisji, lub mają przeciwwskazania do stosowania azatiopryny lub merkaptopuryny. Nie zaleca się konwencjonalnych glikokortykosteroidów lub budezonidu w celu utrzymania remisji.
AGA 2013 (Ameryka)	<p>Wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> niestosowanie tiopuryny w monoterapii w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowaną ciężką postacią chLc (rekomendacja słaba, umiarkowana jakość dowodów). Ze względu na opóźnione rozpoczęcie działania tiopuryny (6-merkaptopuryny lub azatiopryny), wskazane jest jednoczesne leczenie kortykosteroidami lub inhibitorami TNF-α w celu szybkiego łagodzenia objawów u pacjentów z umiarkowaną ciężką postacią choroby; dodanie tiopuryny do kortykosteroidów powoduje wywołanie remisji nie częściej, niż w przypadku samej terapii kortykosteroidami; jednak tiopuryny mogą utrzymać remisję wywołaną stosowaniem kortykosteroidów; w związku z tym uzasadnioną strategią leczenia jest rozpoczynanie podawania tiopuryny i kortykosteroidów w tym samym czasie; niestosowanie metotreksatu w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowaną ciężką postacią chLc (rekomendacja słaba, niska jakość dowodów); Podobnie jak w przypadku tiopuryny, uzasadnioną strategią leczenia jest rozpoczynanie podawania metotreksatu i kortykosteroidów w tym samym czasie; stosowanie inhibitorów TNF-α w celu indukcji remisji u pacjentów z umiarkowaną ciężką postacią chLc (rekomendacja mocna, umiarkowana jakość dowodów); wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów TNF-α w monoterapii jako skuteczniejszą opcję niż tiopuryny w indukcji remisji u pacjentów z umiarkowaną ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (rekomendacja mocna, umiarkowana jakość dowodów); stosowanie inhibitorów TNF-α w skojarzeniu z tiopurynami jest skuteczniejsze w indukcji remisji niż tiopuryny w monoterapii (rekomendacja mocna, wysoka jakość dowodów); wytyczne sugerują, że stosowanie inhibitorów TNF-α w skojarzeniu z tiopurynami jest skuteczniejsze w indukcji remisji niż stosowanie inhibitorów TNF-α w monoterapii (rekomendacja słaba, umiarkowana jakość dowodów); stosowanie tiopuryn w celu utrzymania remisji indukowanej kortykosteroidami, jako opcji skuteczniejszej niż brak leczenia lekami immunosupresyjnymi (rekomendacja mocna, umiarkowana jakość dowodów); zalecane jest stosowanie metotreksatu w celu utrzymania remisji indukowanej kortykosteroidami, jako opcji skuteczniejszej niż brak leczenia lekami immunosupresyjnymi (rekomendacja słaba, niska jakość dowodów);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów TNF-α w celu utrzymania remisji indukowanej kortykosteroidami lub inhibitorami TNF-α, jako opcji skuteczniejszej niż brak leczenia lekami inhibitorami TNF-α (rekomendacja mocna, wysoka jakość dowodów).
ACG 2018 (Ameryka)	<p>W przypadku łagodnej do umiarkowanej aktywnej postaci choroby zaleca się doustną mesalaminę (u chorych z zajęciem jelit i/lub okrężnicy) lub sulfasalazynę (w przypadku choroby jelitowo-okrężnicowej lub okrężnicowej), budesonid lub inne kortykosteroidy. Metronidazol jest zalecany przy braku odpowiedzi na sulfasalazynę. Budesonid pozajelitowy stosuje się, gdy choroba jest zlokalizowana w jelicie krętym lub prawej części okrężnicy.</p> <p>W postaci choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stosuje się następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Doustne kortykosteroidy są skuteczne i mogą być stosowane do krótkotrwałego stosowania w łagodzeniu objawów umiarkowanej do ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna (mocne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). Konwencjonalne kortykosteroidy nie prowadzą do gojenia się błony śluzowej i powinny być stosowane oszczędnie (słabe zalecenie, niski poziom dowodów). Azatiopryna (w dawkach 1,5-2,5 mg/kg mc./dobę) i 6-merkaptopuryna (w dawkach 0,75-1,5 mg/kg mc.) nie są bardziej skuteczne niż placebo w indukowaniu krótkotrwałej remisji objawów i nie powinny być stosowane w tym sposób (mocne zalecenie, niski poziom dowodów). Tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) są skuteczne i powinny być brane pod uwagę w leczeniu oszczędzającym sterydy w chorobie Leśniowskiego-Crohna (mocne zalecenie, niski poziom dowodów). Azatiopryna i 6-merkaptopuryna są skutecznymi terapiami i powinny być brane pod uwagę w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w celu utrzymania remisji (mocne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). Testy z użyciem metylotransferazy tiopurynowej (TPMT) należy rozważyć przed pierwszym użyciem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (mocne zalecenie, niski poziom dowodów). Metotreksat (do 25 mg raz na tydzień IM lub SC) jest skuteczny i powinien być rozważany do stosowania w łagodzeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna zależną od sterydów i utrzymywaniu remisji (zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów). Leki z grupy anti-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol) powinny być stosowane w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna opomej na leczenie kortykosteroidami (mocne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). Należy podać leki przeciw TNF w chorobie Leśniowskiego-Crohna opomej na tiopurynę lub metotreksat (mocne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). Leczenie skojarzone infliksymabem i lekami immunomodulującymi (tiopurynami) jest bardziej skuteczne niż leczenie wyłącznie immunomodulatorem lub samym infliksymabem u pacjentów, którzy są naiwni wobec tych leków (mocne zalecenie, wysoki poziom dowodów).

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna i obiektywnymi dowodami na czynną chorobę, leczenie antyintegrynowe (z wedolizumabem) z immunomodulatorem lub bez niego jest skuteczniejsze niż placebo i powinno być rozważone w celu wywoływania remisji objawowej u pacjentów z chLC (silne zalecenie , wysoki poziom dowodów). • Natalizumab jest bardziej skuteczny niż placebo i należy rozważyć jego stosowanie w indukcji odpowiedzi objawowej i remisji u pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna (mocne zalecenie , wysoki poziom dowodów). • Natalizumab należy stosować w celu utrzymania indukowanej przez natalizumab remisji choroby Leśniowskiego-Crohna tylko wtedy, gdy wynik badania poziomu przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JC) jest ujemny. Testowanie przeciwciał przeciw wirusowi JC należy powtarzać co 6 miesięcy, a leczenie należy przerwać, jeśli wynik jest dodatni (zdecydowane zalecenie , umiarkowany poziom dowodów). • Ustekinumab należy podawać pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których wcześniej leczenie ko rtykosteroidami, tłu pu rymami, metotreksatem lub inhibitorami anty-TNF zawiodło lub którzy nie mieli wcześniej ekspozycji na inhibitory anty-TNF (mocne zalecenie , wysoki poziom dowodów). • Cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu i takrolimusu nie należy stosować w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna (mocne zalecenie , umiarkowany poziom dowodów). <p>Poziom dowodów:</p> <p>Wysoki: przekonanie, że rzeczywisty efekt jest bliski efektowi oszacowania efektu.</p> <p>Umiarkowany: umiarkowana pewność wyniku oceny: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowania efektu, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny.</p> <p>Niski: zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: rzeczywisty efekt może być zasadniczo różny od oszacowania efektu.</p> <p>Bardzo niska: mała pewność co do oceny efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie istotnie różny od oszacowania efektu.</p>
WCOG 2010 (światowe)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobach zapalnych jelit.</p> <p>Konwencjonalna indukcja terapii chorób zapalnych jelit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy zapewniają skuteczność w krótkim czasie, jednakże ich stosowanie jest związane ze znaczącą liczbą działań niepożądanych; należy ograniczać ich długotrwałe stosowanie, które może być zastąpione przez terapie biologiczne; • nie wszyscy pacjenci z chorobami zapalnymi jelit wymagają terapii biologicznej; pacjenci z fibrostenotyczną chorobą Crohna rzadko odnoszą korzyści z terapii biologicznej; • stan kliniczny pacjentów może decydować, którzy pacjenci z chorobą Crohna otrzymają immunosupresanty i/lub leki anty-TNF we wczesnej fazie choroby; • pacjenci z infekcją nie powinni otrzymywać terapii biologicznych do czasu jej wyleczenia; każdy ropień wymaga drenażu, należy wykluczyć lub wyleczyć infekcje latentne (np. gruźlica, WZWB, HIV) przed rozpoczęciem terapii biologicznej; pacjenci, którzy byli szczepieni szczepionkami żywymi nie powinni otrzymywać terapii biologicznej przez 3 miesiące;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • przed rozpoczęciem terapii biologicznej należy wykluczyć latentną gruźlicę; należy sprawdzić stan zaszczepienia i ewentualnie przeprowadzić dodatkowe szczepienie w razie konieczności; • pacjenci z nowotworem w wywiadzie (z wyj. nieczerniakovych raków skóry) lub chorobami limfoproliferacyjnymi, ostrą zastoijną niewydolnością serca lub neurologicznymi chorobami demielinizacyjnymi nie powinni być leczeni lekami anty-TNF, jeżeli są dostępne inne opcje leczenia; • bazując na dostępnych dowodach, sposobach podania leków, wynikach klinicznych, jakości życia i analizach ekonomicznych - pierwsze podanie leków biologicznych w chorobie Crohna powinno być dopasowane do indywidualnego pacjenta, przyjętej praktyki klinicznej i uwarunkowań danego kraju; • terapia biologiczna jest wskazana w steroidopornej, steroidozależnej i/lub opornej na leczenie immunomodulacyjne zapalnej chorobie jelit u pacjentów opornych na standardowe leczenie; • skomplikowane przetoki w chorobie Crohna są wskazaniem dla terapii biologicznej w połączeniu z drenażem; • skuteczność infliksymabu w indukcji zamykania przetok jest lepiej udokumentowana niż skuteczność adalimumabu czy certulizumabu pegol; dostępne dane sugerują, że infliksymab, powinien być pierwszą linią leczenia biologicznego pacjentów z chorobą Crohna z przetokami dopóki nie pojawią się nowe dane; • wszystkie ogniska zapalne powinny być usunięte przed rozpoczęciem terapii biologicznej; • infliksymab jest skuteczny w leczeniu opornej na leczenie, postaci umiarkowanej do ciężkiej choroby Crohna; infliksymab może indukować lub podtrzymać remisję i leczenie błony śluzowej; nie jest pewne, czy leki immunomodulujące podane bez infliksymabu mogą podtrzymać remisję; • pacjenci przyjęci do szpitala z ostrą postacią choroby Crohna oporną na dożylnie steroidy, infliksymab redukuje konieczność wykonania kolektomii; • infliksymab w połączeniu z azatiopryną jest lepszy w indukowaniu remisji i leczeniu błony śluzowej w okresie ponad roku w momencie rozpoczęcia terapii biologicznej u osób opornych na tiopuryny; optymalna strategia podtrzymująca po indukcji pozostaje nieznana; • pacjenci z umiarkowaną do ostrej postaci choroby Crohna, którzy odpowiedzieli na indukcję lekami anty-TNF powinni mieć rozważony ponowny schemat leczenia z lekami immunomodulującymi podawanymi doustnie lub bez; taka terapia jest bardziej skuteczna niż terapia epizodyczna dla podtrzymania odpowiedzi; • pacjenci z chorobą Crohna z przetokami, którzy odpowiedzieli na indukcję lekami anty-TNF powinni otrzymać infliksymab lub adalimumab; • leczenie skojarzone immunosupresantami i infliksymabem dla pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna jest bardziej skuteczne niż monoterapia dla pacjentów opornych na obie terapie; • ryzyko łączenia terapii immunosupresantami powinno być poddane ocenie, szczególnie u dzieci, młodzieży i osób starszych; • pacjenci z nowo ujawnioną chorobą Crohna mają większą szansę na odpowiedź terapią anty-TNF niż osoby z chorobą przewlekłą.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pacjenci z wysokim poziomem białka CRP mają większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie odpowiedzi na leczenie niż osoby z poziomem białka CRP w normie lub obniżonym.</p>
<p>CAG 2009 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w ch LC dzieci i dorosłych.</p> <p>Terapie biologiczne przy zastosowaniu infliksymabu, adalimumabu lub certolizumabu pegol są skuteczne w indukowaniu remisji u chorych z ciągłymi objawami choroby, pomimo zastosowania standardowej terapii (leki immunosupresyjne – antymetabolity purynowe /MTX i/ lub kortykosteroidy).</p> <p>Terapia indukcyjna</p> <p>Postać zwięzająca choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliksymab, 5 mg/kg, i.v., w tygodniach 0., 2. i 6. (nie jest rekomendowane stosowanie pojedynczej dawki leku jako terapii indukującej); • adalimumab, s.c., w tygodniu 0. 160 mg, w tygodniu 2., 80 mg; • certolizumab 400 mg s.c., w tygodniach 0., 2., 4. <p>Rekomendacja – infliksymab i certolizumab: poziom wysoki; adalimumab: poziom umiarkowany.</p> <p>U chorych ze zwięzającą postacią choroby, nieodpowiadających na sugerowane wielokrotne dawki terapii indukującej, dodatkowe dawki tego samego leku nie są zalecane. Zmiana terapii na inny inhibitor TNF może być rozważona (indywidualnie u każdego chorego). Rekomendacja poziom: niski.</p> <p>U chorych ze zwięzającą postacią choroby, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, na sugerowane wielokrotne dawki terapii indukującej, można rozważyć alternatywne strategie postępowania, które mogą obejmować zwiększenie dawki leku lub zmianę na inny inhibitor TNF (indywidualnie u każdego chorego). Rekomendacja poziom: niski.</p> <p>Inhibitory TNF mogą być stosowane u hospitalizowanych chorych ze zwięzającą lub przetokową postacią choroby, w której wskazane jest zastosowanie leku o szybkim początku działania. Rekomendacja poziom: umiarkowany.</p> <p>Infliksymab i adalimumab są skuteczne w leczeniu chorych z aktywną przetokową postacią choroby. Rekomendacja poziom: wysoki.</p> <p>Terapia indukcyjna</p> <p>Przetokowa postać choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliksymab, 5 mg/kg, i.v., w tygodniach 0., 2., 6. (nie jest rekomendowane stosowanie pojedynczej dawki leku jako terapii indukującej); • adalimumab, s.c., 160 mg w tygodniu 0., 80 mg w tygodniu 2. <p>Rekomendacja poziom: wysoki.</p> <p>U chorych z przetokową postacią choroby, nieodpowiadających na sugerowane wielokrotne dawki jednej z terapii indukujących, dalsze postępowanie terapeutyczne powinno być ustalone indywidualnie. Rekomendacja poziom: niski.</p> <p>Terapia podtrzymująca</p> <p>Chorzy, którzy odpowiedzi na leczenie indukujące remisję:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab, 5 mg/kg, i.v., co 8 tygodni; • Adalimumab 40 mg, s.c., co 2 tygodnie; • Certolizumab, 400 mg s.c., co 4 tygodnie. <p>Rekomendacja poziom: wysoki.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U niektórych chorych może być skutecznie leczona w ramach terapii podtrzymującej wyłącznie lekiem immunosupresyjnym po terapii indukcyjnej przy zastosowaniu inhibitorów TNF. Rekomendacja poziom: średni.</p> <p>Podczas terapii podtrzymującej infliksymabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie odstępów pomiędzy dawkami leku lub • zwiększenie dawki leku do 10 mg/kg. <p>Rekomendacja poziom: umiarkowany.</p> <ul style="list-style-type: none"> • podczas terapii podtrzymującej adalimumabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się cotygodniowe dawkowanie leku; rekomendacja poziom: wysoki; • podczas terapii podtrzymującej certolizumabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się podanie dodatkowej dawki; rekomendacja poziom: bardzo niski; • podczas terapii podtrzymującej u chorych ze zmniejszoną lub suboptymalną odpowiedzią na leczenie, nie tolerujących danego inhibitora TNF leczenie może być kontynuowane po zmianie leku na inny inhibitor TNF; rekomendacja poziom: niski; • u chorych może wystąpić uczulenie na inhibitory TNF, cechujące się wystąpieniem przeciwciał, nadwrażliwością i/lub utratą odpowiedzi klinicznej; częstość występowania tych zdarzeń można zredukować poprzez: regularne stosowanie terapii podtrzymującej, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, MTX) lub w przypadku infliksymabu, uprzednie leczenie kortykosteroidami; rekomendacja poziom: wysoki; • stosowanie w czasie terapii podtrzymującej inhibitorami TNF leków immunosupresyjnych (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna, MTX) może przynieść chorym korzyści kliniczne; wielkość uzyskanych korzyści nie jest w chwili obecnej poznana i musi być zrównoważona oceną ryzyka wprowadzenia do terapii dodatkowej immunosupresji; rekomendacja poziom: niski; • u chorych, którzy odpowiedzieli na 12 mies. terapii podtrzymującej inhibitorami TNF, korzyści z kontynuowania terapii wydają się przewyższać ryzyko związane z jej przerwaniem; rekomendacja poziom: niski; • zastosowanie inhibitorów TNF jest przeciwwskazane w następujących sytuacjach: chorzy z istotną klinicznie infekcją bakteryjną i chorzy z niewydolnością serca umiarkowaną do ciężkiej (III i IV klasa NYHA); rekomendacja poziom: wysoki; • chorzy, którzy doświadczyli ciężkiej nadwrażliwości na dany inhibitor TNF nie powinni być ponownie leczeni tym samym lekiem; rekomendacja poziom: wysoki; • u chorych z istniejącymi schorzeniami demielinizacyjnymi, ryzyko i korzyści z zastosowania inhibitorów TNF powinny być rozważone podczas konsultacji z neurologiem; rekomendacja poziom: wysoki; • w czasie terapii inhibitorami TNF przeciwwskazane jest stosowanie żywych atenuowanych szczepionek; rekomendacja poziom: umiarkowany; • każdy chory, u którego rozważa się zastosowanie inhibitorów TNF obecnie lub u którego w przeszłości odnotowano wystąpienie nowotworu (w tym chłoniaka), powinien być leczony po konsultacji z onkologiem; rekomendacja poziom: niski;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • należy zachować ostrożność przed zastosowaniem inhibitorów TNF u chorych z podejrzeniem ropnia (okołoodbytniczego lub wewnątrzbrzusznego) lub chorych z podejrzaną niedrożnością jelit; rekomendacja poziom: niski; • inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością u chorych z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi lub wirusowymi w wywiadzie; rekomendacja poziom: wysoki; • inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością po konsultacji z odpowiednim specjalistą u chorych z: zakażeniem wirusem HIV, zapaleniem wątroby typu B lub C, osób po przeszczepieniu narządów stosujących wiele leków immunosupresyjnych; rekomendacja poziom: niski; • inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością u chorych planujących ciążę, będących w ciąży lub karmiących piersią; rekomendacja poziom: niski.
JSGE 2018 (Japonia)	<p>Skuteczność preparatów 5-ASA w przypadku chLC jest ogólnie niższa niż w przypadku WZJG. Lek jest skuteczny w zmniejszaniu aktywności choroby w aktywnej chLC, podczas gdy jego skuteczność w utrzymywaniu remisji nie została udowodniona (poziom dowodów: B).</p> <p>Kortykosteroidy mają silne właściwości przeciwzapalne i są skuteczne w indukcji remisji w chLC i WZJG (poziom wiarygodności: B).</p> <p>Kortykosteroidy nie mają skuteczności w utrzymaniu remisji, a ich długotrwałe stosowanie może prowadzić do niepożądanych zdarzeń; w związku z tym nie należy ich używać do utrzymywania remisji (poziom wiarygodności: C).</p> <p>AZA/6-MP są skuteczne w utrzymaniu remisji chLC. Podawanie AZA/6-MP jest skuteczne w unikaniu operacji, a także w zapobieganiu pooperacyjnemu nawrotowi klinicznemu i endoskopowemu. Ich łączne stosowanie z IFX zwiększa skuteczność w indukowaniu remisji w porównaniu do samego IFX (poziom wiarygodności: A).</p> <p>Stosowanie AZA/6-MP zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka. Ponadto inne działania niepożądane obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, zahamowanie czynności szpiku, wysienienie i zapalenie trzustki (poziom wiarygodności: A).</p> <p>Antybiotyki mogą być skuteczne w indukcji remisji w chLC (poziom wiarygodności: C).</p> <p>Antybiotyki mogą zmniejszyć wydzielenie z przetoki odbytu (poziom wiarygodności: B).</p> <p>Leki z grupy anti-TNF są skuteczne w indukcji i utrzymaniu remisji u pacjentów z chLC z aktywnym stanem zapalnym (poziom wiarygodności: A).</p> <p>Kategorie siły poszczególnych rekomendacji:</p> <p>A - dobre dowody na poparcie rekomendacji za użyciem terapii</p> <p>B - umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji za użyciem terapii</p> <p>C - niewystarczające dowody na poparcie rekomendacji za lub przeciw użyciu terapii</p> <p>D - umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji przeciw użyciu terapii</p> <p>E - dobre dowody na poparcie rekomendacji przeciw użyciu terapii</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
--------------------------------	---------------------------

ACG – *American College of Gastroenterology*; AGA – *American Gastroenterological Association*; CAG – *Canadian Association of Gastroenterology*; chLC – choroba Leśniowskiego-Crohna; ECCO – *European Crohn's and Colitis Organisation*; MTX – metotreksat; NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*; NYHA – *New York Heart Association*; JSGE – *Japanese Society of Gastroenterology*; PTG – *Polskie Towarzystwo Gastroenterologii*; TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*); 5-ASA – mesalazyna.

2.8 Wybór populacji docelowej

W przypadku leczenia dorosłych pacjentów z chLC, infliksymab jest obecnie refundowany w ciężkiej, czynnej postaci chLC (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, Inflectra® jest zarejestrowana do stosowania 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 immunosupresyjnym i/lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu infliksymabu (Inflixtra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do obrotu została wydana 27.06.2013 [EMA 2013].

Infliksymab (Inflixtra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 05.04.2016 [FDA 2016].

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące infliksymabu (Inflixtra®). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 4 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Inflectra].

Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Inflixtra®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka, EAN: 5909991078881
Kod ATC	L04AB02
Substancja czynna	infliksymab
Wnioskowane wskazanie	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.
Dawkowanie	czynna postać choroby Crohna 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji. U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia: <ul style="list-style-type: none">• podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub• ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie.
Droga podania	Podanie dożylne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-myszim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α – <i>tumour necrosis factor</i>) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 5. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.09.2013, <i>European Medicines Agency</i> .
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidalne zapalenie stawów. • Choroba Crohna u dorosłych – produkt leczniczy Inflectra® wskazany jest: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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; ◦ w leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). • Choroba Crohna u dzieci i młodzieży. • Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych. • Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży. • Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. • Łuszczycowe zapalenie stawów. • Łuszczycyca.
Status leku sierociego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Inflectra®, zarejestrowany jest do stosowania w następujących wskazaniach:

- Reumatoidalne zapalenie stawów.
- **Choroba Crohna u dorosłych** – produkt leczniczy Inflectra® wskazany jest:
 - 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 immunosupresyjnym i lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia;

- o w leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).
- Choroba Crohna u dzieci i młodzieży.
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych.
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży.
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.
- Łuszczycowe zapalenie stawów.
- Łuszczycyca.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożyłnej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji. U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub
- ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie.

Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby infliksymab można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji.

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.

Sposób podania

Produkt leczniczy Inflectra® powinien być podawany w infuzji dożyłnej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano produkt leczniczy Inflectra, należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości.

Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych:

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy produktu leczniczego Inflectra (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach ≥ 6 mg/kg mc.

3.1.4 Mechanizm działania

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

Inflixymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α w różnorodnych testach biologicznych in vitro. In vivo, inflixymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF α .

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

3.1.5 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Inflectra®:

- pacjenci z nadwrażliwością na inflixymab w wywiadzie, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu leczniczego Inflectra®;
- pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne;

- pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).

3.1.6 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania produktu leczniczego. Podanie pojedynczych dawek do 20 mg/kg mc. nie powodowało objawów toksycznych.

3.1.7 Działania niepożądane

W Tab. 6 przedstawione są działania niepożądane leku, zebrane z danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych uporządkowano wg. następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 6. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek.

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes)
Niezbyt często	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza)
Rzadko	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydioidomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
Częstość nieznana	Zakażenie przełomowe po szczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Rzadko	Chłoniak, chłoniak niezłamienny, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy
Częstość nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-spleniczny (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Niezbyt często	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza
Rzadko	Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego
Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, chorooba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą
Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja, bezsenność
Niezbyt często	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość
Rzadko	Apatia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja
Niezbyt często	Napad padaczkowy, neuropatia
Rzadko	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wielogniskowa neuropatia ruchowa)
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek
Niezbyt często	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień
Rzadko	Wewnętrzne zapalenie oka
Częstość nieznana	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji
Zaburzenia serca	
Często	Tachykardia, kołatanie serca
Niezbyt często	Niewydolność serca (nowe zachorowanie lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia
Rzadko	Sinica, wysięk osierdziowy
Częstość nieznana	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy
Niezbyt często	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki
Rzadko	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok
Często	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa
Niezbyt często	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy
Rzadko	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Bóle brzucha, nudności
Często	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przetykowy, zaparcie
Niezbyt często	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego
Rzadko	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółta czka
Częstość nieznana	Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, tyczenie
Niezbyt często	Wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, tojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry
Rzadko	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrachość
Częstość nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skóry-mięśniowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zakażenie układu moczowego
Niezbyt często	Odmiedniczkowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zapalenie pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Reakcje związane z infuzją, ból
Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk
Niezbyt często	Zaburzenia procesów gojenia
Rzadko	Zmiany ziarninowe
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Dodatnie autoprzeciwciała
Rzadko	Nieprawidłowy układ dopętniacza

3.1.8 Kompetencje personelu

Produkt leczniczy Inflectra należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Inflectra powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony

w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Inflectra powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku, infliksymab (w tym również produkt leczniczy Inflectra®), refundowany jest w ramach następujących programów lekowych:

- **B.32. – leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K 50);**
- B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzięczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08);
- B.35. – leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
- B.36. – leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10: M 45);
- B.55. – leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ICD-10: K 51).

Od 01.01.2018 na liście refundacyjnej pojawił się kolejny odpowiednik infliksymabu, Flixabi®, który w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jest refundowany w ramach programu B.32.a (treść programu B.32.a jest identyczna jak w przypadku programu B.32).

W przypadku leczenia pacjentów z chLC, infliksymab jest obecnie refundowany w ciężkiej, czynnej postaci chLC [wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów (w przypadku dorosłych pacjentów), wynik w skali PCDAI \geq 51 punktów (w przypadku dzieci)] oraz w chLC z przetokami okołoodbytowymi (niezależnie od stopnia nasilenia choroby). Wskazanie rejestracyjne Inflectry® dotyczy chLC w stadium umiarkowanym do ciężkiego. Zgodnie z aktualnie obowiązującą punktacją w skali CDAI, ciężka postać choroby definiowana jest jako wynik $>$ 450 punktów, natomiast wartość $>$ 300 punktów, mieści się w przedziale umiarkowanej aktywności choroby (od 220 do 450 punktów, patrz rozdział 2.3.1). Informacja dotycząca definicji ciężkiej postaci chLC jako wyniku w skali CDAI $>$ 300 punktów, pojawia się w wytycznych NICE, odnoszących się do zastosowania infliksymabu i adalimumabu w leczeniu choroby Crohna [NICE 2010]. Specjaliści kliniczni uznali, że ciężka postać choroby w skali CDAI zaczyna się od wyniku powyżej 300 punktów, jednak podkreślili, że nie należy ściśle przestrzegać tego progu, ponieważ niektórzy pacjenci z ciężką chorobą mogą nie spełniać tego kryterium. Komitet oceniający NICE przyjął definicję ciężkiej chLC na poziomie $>$ 300 punktów, z zastrzeżeniem, że każdy wynik w skali CDAI powinien być interpretowany w świetle konkretnej sytuacji klinicznej.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla infliksymabu (Inflectra®)

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku na dzień 1 września 2018 roku, produkt leczniczy Inflectra®, stosowany w populacji dorosłych pacjentów z chLC, refundowany jest w ramach programu lekowego B.32, w związku z czym wydawany jest pacjentom bezpłatnie (refundacja 100%).

Tab. 7. Wnioskowane ceny dla preparatu Inflectra®.

Kategoria	Inflectra® proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka, EAN: 5909991078881
Cena zbytu netto (PLN)	
Urzędowa cena zbytu (PLN)	
Cena hurtowa brutto (PLN)	
Cena detaliczna (PLN)	
Wysokość limitu finansowania (PLN)	
Odpłatność (%)	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	
Koszt NFZ (PLN)	

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 8. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 8. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa, 10.50.3, blokady TNF - infliksymab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla infliksymabu (Inflixtra®)

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Inflectra® (infliksymab) ze środków publicznych [redacted] 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. Wnioskowana jest refundacja w ramach programu lekowego.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1050.3, blokery TNF – infliksymab. W ramach tej grupy limitowej refundowany jest wyłącznie infliksymab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [redacted]

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odnaleziono jedną rekomendację, która dotyczyła zastosowania infliksymabu (Inflixtra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Wniosek dotyczył wydłużenia czasu trwania leczenia infliksymabem z 12 do 24 miesięcy. W Tab. 9. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące infliksymabu (Inflixtra®).

Tab. 9. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące infliksymabu (Inflixtra®).

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RIGRP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2015 z dnia 18.12.2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 102/2015 z dnia 23.12.2015 r.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>RP uzna je za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymab) we wskazaniu: terapia podtrzymująca w leczeniu ch LC w populacji pacjentów z leczeniem podtrzymującym infliksymabem, u których w ciągu 12 miesięcy terapii nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ch LC) (ICD-10 K50)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stawisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT
	<p>Uzasadnienie stanowiska: RP uznała, że kontynuacja leczenia hamującego aktywność choroby jest w pełni uzasadniona po uzyskaniu remisji klinicznej, a odstąpienie skutecznego leku po okresie 12 miesięcy jest nieetyczne. Kontynuacja leczenia po upływie 12 miesięcy jest nieefektywna kosztowo względem leczenia trwającego 12 miesięcy, dlatego RP rekomendowała obniżenie ceny leku lub zaproponowanie bardziej korzystnego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>	<p>Stosowanie leku Inflectra® w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce stosowania przez rok jest terapią nieefektywną kosztowo.</p> <p>Analiza wpływu na budżet nieprecyzyjnie przedstawia szacunki dot. populacji docelowej wobec czego nie można w sposób wiarygodny oszacować przewidywanego obciążenia budżetu płatnika.</p> <p>Przedstawione dowody naukowe są ograniczone dla wnioskowania o skuteczności wydłużonej terapii infliksymabem z 12 miesięcy do 24 miesięcy.</p> <p>Zasadniczą wadą opisu programu lekowego jest fakt, że kryteria odpowiedzi na leczenie nie zostały jasno sprecyzowane, co może prowadzić do stosowania leczenia u pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści z kontynuowania terapii.</p> <p>Jednocześnie Prezes widzi potrzebę kontynuacji skutecznej terapii, w przypadku pogorszenia się stanu chorego, związanego z nieskutecznością zastosowania innego leczenia podtrzymującego, co jednak powinno odbyć się w ramach ponownej kwalifikacji do programu już istniejącego, obejmującego 12 mies. terapii.</p>

chLC – choroba Leśniowskiego-Crohna; RP – Rada Przejrzystości.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla infliksymabu (Inflectra®). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 11.09.2018):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsric.nihr.ac.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

W toku przeszukiwania stron agencji, zidentyfikowano 8 rekomendacji refundacyjnych, które odnosiły się do produktu leczniczego Inflectra®. Wszystkie rekomendacje miały charakter pozytywny i w większości przypadków opierały się na stwierdzeniu zasadności refundacji na podstawie już wcześniej refundowanego oryginalnego produktu leczniczego Remicade®. Większość zidentyfikowanych rekomendacji dotyczyła łącznie wszystkich wskazań, w których jest zarejestrowana Inflectra®. Jedynie w przypadku rekomendacji wydanej przez PBAC odniesiono się do punktacji w skali CDAI. PBAC rekomendowało stosowanie produktu leczniczego Inflectra® na tej samej zasadzie co Remicade®, natomiast w przypadku Remicade® PBAC rekomendowało jego stosowanie w populacji pacjentów z wynikiem w skali CDAI ≥ 300 punktów (w populacji pacjentów z wynikiem w skali CDAI ≥ 220 punktów dysponowano jedynie wynikami porównania pośredniego, którego dowody (ze względu na różnice w zakresie populacji uwzględnionych w obu porównywanych badaniach) charakteryzują się niską jakością). Jednak zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie PBS, w Australii infliksymab stosowany jest w populacji dorosłych pacjentów z chLC i wynikiem w skali CDAI ≥ 220 punktów, a nie jedynie w przypadku pacjentów z wynikiem w skali CDAI ≥ 300 . Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Rekomendacje refundacyjne dla infliksymabu (Inflectra®).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2010	Choroba Leśniowskiego - Crohna.	Infliksymab i adalimumab, w ramach ich zarejestrowanych wskazań, są zalecane jako opcje leczenia dorosłych z ciężką aktywną chorobą Crohna, która nie reaguje na konwencjonalne leczenie (w tym leczenie immunosupresyjne i/lub kortykosteroidem) lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Infliksymab lub adalimumab należy podawać w zaplanowanym cyklu leczenia do momentu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy. Następnie należy ponownie ocenić stan choroby, aby ustalić, czy trwające leczenie jest nadal odpowiednie klinicznie. Stosuje się do leków oryginalnych oraz biopodobnych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2015	<p>Umiarkowana do ciężkiej, aktywna postać chLC w populacji dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia (oraz inne wskazania, w których zarejestrowana jest Inflectra®).</p>	<p>SMC rekomendowało ograniczone stosowanie infliksymabu (Inflectra®) w leczeniu dorosłych i dzieci z chLC.</p> <p>Infliksymab (Inflectra®) jest dopuszczony do stosowania zgodnie z aktualnymi zaleceniami <i>SMC i Healthcare Improvement Scotland</i> dla produktu referencyjnego Remicade® (infliksymab).</p> <p><i>The British National Formulary</i> doradza, że dobrą praktyką jest przepisanie biologicznych produktów leczniczych według nazwy marki.</p> <p>Rekomendacje dla Remicade®:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 kwietnia 2007 r. SMC nie rekomendowało stosowania infliksymabu w ramach NHS Scotland w leczeniu podtrzymującym chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez producenta dowodów ekonomicznych wystarczających do akceptacji przez <i>SMC</i> [SMC 2007]. 9 września 2011 r. SMC nie rekomendowało stosowania infliksymabu (Remicade®) w ramach NHS Scotland w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub w przypadku których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odpowiednich dokumentów dotyczących infliksymabu w tym wskazaniu. Zgodnie z rekomendacją NICE produkt jest rekomendowany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna [SMC 2011].
AWMSG 2014	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA wydano zezwolenie na stosowanie infliksymabu (Inflectra®) w chorobie Leśniowskiego-Crohna (oraz innych wskazaniach, w których zarejestrowana jest Inflectra®).</p>	<p>Infliksymab (Inflectra®) jest zalecany jako opcja do użytku w ograniczonym zakresie w ramach NHS Wales.</p> <p>Infliksymab (Inflectra®) powinien być przepisywany w ramach dozwolonych wskazań zgodnie z wytycznymi NICE lub AWMSG dotyczącymi produktu referencyjnego Remicade® (infliksymab).</p> <p>Infliksymab (Inflectra®) powinien być przepisywany według nazwy marki w celu uniknięcia automatycznej substytucji, a tym samym pomocy w nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCP 2013	Wszystkie wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Inflectra®, w tym choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych.	Irlandzki NCPE zarekomendował objęcie refundacją leku Inflectra®, bez konieczności wykonania pełnej oceny farmakoekonomicznej.
HAS 2016	Wszystkie wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Inflectra®, w tym choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych.	HAS rekomendowało umieszczenie produktu leczniczego Inflectra® na liście refundacyjnej (lek stosowany w szpitalu). Inflectra® jest bioodpowiednikiem leku Remicade®. Oba leki mają takie same wskazania, taką samą drogę podania, postać farmaceutyczną oraz skład substancji pomocniczych z tego względu produkt Inflectra® nie wykazuje żadnych dodatkowych korzyści klinicznych względem Remicade®.
PBAC 2015	Takie same wskazania jak dla Remicade®, w tym ciężka, oporna na leczenie choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych.	PBAC zarekomendował umieszczenie infliksymabu (Inflectra) na listach refundacyjnych jako leku bio równoważnego dla infliksymabu (Remicade®) w takich samych wskazaniach jak produkt leczniczy Remicade. Remicade®: <ul style="list-style-type: none"> w 2007 roku PBAC zarekomendował umieszczenie infliksymabu na listach refundacyjnych w leczeniu chorych z ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (CDAI ≥ 300 pkt.) lub chorych z przeprowadzoną ileostomią lub kolektomią z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna, na podstawie akceptowalnego profilu w analizie kosztów-efektywności w porównaniu z placebo [PBAC 2007]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie PBS, infliksymab (Inflectra®), otrzymują pacjenci spełniający następujące kryteria kliniczne [PBS]: <ul style="list-style-type: none"> CDAI ≥ 220, w przypadku pacjentów z rozległą chorobą jelit; CDAI ≥ 300, w przypadku pacjentów, którzy nie mają rozległej choroby jelit, zespołu krótkiego jelita.
PHARMAC 2014	Choroba Leśniowskiego-Crohna (oraz inne wskazania, w których zarejestrowana jest Inflectra®).	PHARMAC rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Inflectra® (umieszczenie na liście refundacyjnej w sekcji H (leki dostępne w szpitalu). PHARMAC rekomenduje refundację produktu leczniczego Inflectra® na tych samych zasadach co Remicade®.
CADTH 2016	Choroba Leśniowskiego-Crohna (oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego).	CADTH rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Inflectra® do stosowania w grupie pacjentów, u których infliksymab jest uważany za najbardziej odpowiednią opcję leczenia. CADTH rekomendował refundację produktu leczniczego Inflectra® na tych samych zasadach co Remicade®.

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; chLC – choroba Leśniowskiego-Crohna; HAS – Haute Autorité de Santé; NCP – National Centre for Pharmacoeconomics; SMC – Scottish Medicines Consortium.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z 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, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.* [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu MZ z dnia 29.08.2018, Inflectra® (infliksymab), podobnie jak inne substancje dostępne w ramach programu lekowego B.32. (tj. adalimumab), jest obecnie refundowana w grupie dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI >300 punktów). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, [REDACTED]

W ramach leczenia wspomagającego stosowane są:

- leki przeciwzapalne:
 - o glikokortykosteroidy;
 - o pochodne kwasu 5-aminosalicylowego;
- leki immunosupresyjne:
 - o pochodne tiopuryny;
 - o metotreksat.

W rozdziale 2.6, jako terapię stosowaną przez pacjentów z chLC wymieniono również inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus) z zaznaczeniem, że mają one ograniczone zastosowanie w chLC. Jak wykazano w badaniu McDonald 2005, cyklosporyna

stosowana w niskich dawkach, nie jest skuteczna w wywoływaniu remisji w chLC. Ponadto pacjenci leczeni cyklosporyną znacznie częściej doświadczali zdarzeń niepożądanych względem pacjentów stosujących placebo. Jak podkreślono w publikacji McDonald 2005, stosowanie wysokich dawek cyklosporyny nie zostało odpowiednio ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych. Jednak wyższe dawki cyklosporyny, prawdopodobnie nie będą przydatne w długoterminowym leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna ze względu na ryzyko nefrotoksyczności i dostępność innych sprawdzonych interwencji [McDonald 2005]. Ponadto, zarówno cyklosporyna, jak i takrolimus przeznaczone są przede wszystkim do leczenia ciężkiej postaci choroby z obecnością przetok [ACG 2009, MacDermott 2013]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, inhibitorów kalcyneuryny nie uwzględniono w ramach najlepszego leczenia wspomagającego choroby Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanym nasileniu.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Leczenie wspomagające BSC (ang. <i>best supportive care</i>)	Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu MZ z dnia 21.12.2017, Inflectra® (infliksymb) , podobnie jak inne substancje dostępne w ramach programu lekowego B.32. (tj. adalimumab), jest obecnie refundowana w grupie dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI > 300 punktów). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w najnowszym Obwieszczeniu MZ, w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu tj. w populacji pacjentów z wynikiem w skali CDAI od 220 do 300 punktów, co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do leczenia wspomagającego. W ramach leczenia wspomagającego stosowane są: <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwzapalne: <ul style="list-style-type: none"> ◦ glikokortykosteroidy; ◦ pochodne kwasu 5-amino salicylowego; • leki immunosupresyjne: <ul style="list-style-type: none"> ◦ pochodne tiopuryny; ◦ metotreksat.

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ustalono, że w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do leczenia wspomagającego i stanowi niezaspokojoną potrzebę leczniczą pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna

W ramach leczenia wspomagającego refundowane są (opracowano na podstawie informacji przedstawionych w wytycznych, w charakterystykach produktów leczniczych poszczególnych leków oraz w aktualnym Obwieszczeniu MZ, patrz rozdział 2.6 oraz 2.7):

- leki przeciwzapalne:
 - o glikokortykosteroidy: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, budezonid, triamcyndolon, dipropionian betametazonu + sól sodowa fosforanu betametazonu, deksametazon;
 - o pochodne kwasu 5-aminosalicylowego: mesalazyna, sulfasalazyna;
- leki immunosupresyjne:
 - o pochodne tiopuryny: azatiopryna, merkaptopuryna;
 - o metotreksat.

W aneksie 2 wymieniono refundowane produkty lecznicze, stosowane w leczeniu wspomagającym chLC w Polsce.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W wytycznych EMA [EMA 2007], dotyczących rozwoju nowych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Crohna, podkreślono, że najważniejszymi punktami końcowymi stosowanymi w celu oceny skuteczności leczenia choroby Crohna powinny być: odsetek pacjentów osiągających remisję, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, czas do uzyskania remisji, czas do uzyskania odpowiedzi, laboratoryjne pomiary stanu zapalnego, jakość życia, średnia lub względna zmiana wyniku w skali CDAI.

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych, ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- remisja choroby;
- odpowiedź na leczenie;
- utrzymanie remisji choroby;
- czas do utraty odpowiedzi na leczenie;
- jakość życia.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenie niepożądane występujące w obrębie jelit;
- zdarzenia niepożądane związane z infuzją infliksymabu;
- poważne zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu

zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączano poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*), opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwóch badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie infliksymabu w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu (Inflixtra®) w leczeniu dorosłych pacjentów [REDAKTOWANE] czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w porównaniu do leczenia wspomagającego, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet płatnika, związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dośli pacjenci [REDAKTOWANE] 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.
Interwencja (I)	Infliksymab (Inflixtra®).
Komparator (C)	Najlepsze leczenie wspomagające, na które składa się terapia lekami przeciwzapalnymi (glikokortykosteroidy, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego) bądź lekami immunosupresyjnymi (pochodne tiopuryny, metotreksat).
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby; • odpowiedź na leczenie; • utrzymanie remisji choroby; • czas do utraty odpowiedzi na leczenie; • jakość życia; bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane występujące w obrębie jelit; • zdarzenia niepożądane związane z infuzją infliksymabu; • poważne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne; • badania oceniające efektywność praktyczną.

Aneks 1. Wnioskowany program lekowy

Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18. roku życia.	
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
Określenie czasu leczenia infliksymabem	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]
Zakończenie leczenia infliksymabem	[Redacted]

Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18. roku życia.	
	[Redacted]
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	[Redacted]
Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia infliksymabem	[Redacted]
Monitorowanie leczenia infliksymabem	[Redacted]
Monitorowanie programu	[Redacted]

Aneks 2. Technologia opcjonalne refundowane w Polsce

Tab. 13. Sposób i poziom finansowania substancji stosowanych w leczeniu wspomaganym chŁC.

Substancja czynna	Nazwa produktu dawkunku	Dawka/okres opakowania	Kod BSN lub inny kod odzwierciedlający kodowni BSN	Forma i wartość w zwrócić decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa emulowa	Urządzenie cenowe abryku	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wartość emulowa finansowania	Dotyczy wskazanych obszarów refundacji	Dotyczy wskazanych obszarów refundacji	Poziom odsetka	Wskazanie do roku zwrócić cenę
Glikokortykosteroidy														
prednizolonum	Encasolon, tabl., 5 mg	III kw.	590999010715	III 16-01-01 - dla kolumny 1, III 16-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	SI, A Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizolon	9, 12	10, 11	15, 15	15, 15	W wskazanych obszarach refundacji	dotyczy wskazanych obszarów refundacji	100%	5, III

Substancija cayenne	Nezavis postelac/ dnevna doza	Davajet opako van na	Red BSN sub stancije odgovornosti BNN	Termin važnosti završne decente	Okreš območje na decente	Grupa način način	Ured način način	Cena način način	Cena način način	Wysok način način	Delna način način	Delna način način	Pod način način	Wysok način način
Prednizonum	Encacon, Lobl., 5 mg	100 su.	59099906411 92	2015-11-01 - dla kolumny 4, 5 10.0 - dla kolumny 4, 11-2016-05-01 11-2016-09-01 11-2016-11-01 - dla kolumny 4	Stava - dla kolumny 4, 5 10.0 - dla kolumny 4	II, 4b	II, 4b	15,57	19,60	19,60	Wt wysokich način način	11-2016-11-01 način način	19,60	5,55
Prednizonum	Encacon, Lobl., 5 mg	100 su.	59099906411 92	2015-11-01	Stava	II, 4b	II, 4b	15,57	19,60	19,60	način		19,60	0,00

Substancija cayenne	Naizve proizvedenik dovzetnik, u	Davite loac opake van re	Pod EBN sub mny kod odprave dej cy kod avt BNH	Termin veljave vi zave decija)	Okre o bostopyva nra decija)	Grupa amotiva	Ulagda vsa cerna abylu	Cena huf, evr a brut, to	Cena delatice na	Wyak cao vmlu fina rovan ra	Delna vskozan obljeljch na lundacij	Delna vskozan proane jastacy/n ych obljeljch na lundacij	Pozom odprave na o	Wyak cao doprelj o vredzane o bro roy
Mshygnedrezolan um	Mshygnedrezolan 4 mg	30 su. (5 tbl., ga 10 su.)	59099906551 25	2016-01- 01	S Iosa	S I, 5 Kauykas, cao edy do x, oov vane agol naga - gl+kakas ukardy do padava na dava unaga - masylogi cna o dia n	6, 50	6, 55	9, 26	3, 05	Wc v-suyk, kuch zavc jastacy-ony ch v-shkuzare ach na d a ch v-ydavro decija)		ryu, mlk	4, 45
Mshygnedrezolan um	Mshygnedrezolan 16 mg	30 su.)	59099906555 39	2016-05- 01	S Iosa	S I, 5 Kauykas, cao edy do x, oov vane agol naga - gl+kakas ukardy do padava na dava unaga - masylogi cna o dia n	11, 56	11, 65	12, 99	12, 99	Wc v-suyk, kuch zavc jastacy-ony ch v-shkuzare ach na d a ch v-ydavro decija)		ryu, mlk	6, 35
Mshygnedrezolan um	Mshygnedrezolan 4 mg	30 su.)	59099906556 01	2016-05- 01	S Iosa	S I, 5 Kauykas, cao edy do x, oov vane agol naga - gl+kakas ukardy do padava na dava unaga - masylogi cna o dia n	5, 40	5, 67	3, 10	3, 05	Wc v-suyk, kuch zavc jastacy-ony ch v-shkuzare ach na d a ch v-ydavro decija)		ryu, mlk	5, 37
Mshygnedrezolan um	Mshygnedrezolan 3 mg	30 su.)	59099906554 64	2015-05- 01	S Iosa	S I, 5 Kauykas, cao edy do x, oov vane agol naga - gl+kakas ukardy do padava na dava unaga - masylogi cna o dia n	10, 30	11, 54	15, 41	15, 41	Wc v-suyk, kuch zavc jastacy-ony ch v-shkuzare ach na d a ch v-ydavro decija)		ryu, mlk	5, 41
Mshygnedrezolan um	Mshygnedrezolan 16 mg	30 su.)	59099906566 15	2016-01- 01	S Iosa	S I, 5 Kauykas, cao edy do x, oov vane agol naga - gl+kakas ukardy do padava na dava unaga - masylogi cna o dia n	24, 51	25, 74	31, 10	31, 10	Wc v-suyk, kuch zavc jastacy-ony ch v-shkuzare ach na d a ch v-ydavro decija)		ryu, mlk	6, 35

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego	Forma farmakologiczna	Okres obrotowy	Grupa farmakologiczna	Uzgodnienie cen	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość marży	Składowe	Składowe	Porównanie	Wysokość
Metyglonololam	Metyglonolol, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990 5165 19	2016-01-01	5 lata	21.5 Kasylololowy dla zaostrzenia ostrego - glikololowy dla podostrego - metylololowy dla chronicznego	6, 46	6, 75	9, 21	2, 05	Wcześniejsze produkty w tej grupie		ryzyko	4, 25
Budonum	Budonum, krople do nosa, 5 mg	100 szt.	5909990 5251 4	2016-01-01 - dla kalumny 1, 2016-05-01 - dla kalumny 1	5 lata - dla kalumny 1, 5 lata - dla kalumny 1	11.1 Kasylololowy dla zaostrzenia ostrego - dla zaostrzenia podostrego - dla chronicznego	146, 14	250, 55	177, 51	177, 51	Chlorid	główny składnik	ryzyko	5, 56
Lidocyna	Lidocyna, tabl., 4 mg	30 szt. (10 szt. x 30 szt.)	5909990 7154 6	2015-11-01	5 lata	21.6 Kasylololowy dla zaostrzenia ostrego - glikololowy dla podostrego - lidocyna	15, 65	16, 45	21, 22	21, 22	Wcześniejsze produkty w tej grupie		305	6, 57
Budonum	Budonum, krople do nosa, 5 mg/ml	50 szt. x 1 ml	5909990 1162 5	2016-01-01	5 lata	21.1 Kasylololowy dla zaostrzenia ostrego - glikololowy dla podostrego - budonum	54, 00	55, 70	66, 57	66, 57	Wcześniejsze produkty w tej grupie		305	55, 44
Budonum	Budonum, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990 1705 7	2016-01-01 - dla kalumny 1, 2016-05-01 - dla kalumny 1	5 lata - dla kalumny 1, 5 lata - dla kalumny 1	21.2 Kasylololowy dla zaostrzenia ostrego - glikololowy dla podostrego - budonum	17, 06	17, 91	22, 09	15, 11	Wcześniejsze produkty w tej grupie		ryzyko	10, 13
Budonum	Budonum, tabl., 500 µg	30 szt.	5909990 1704 5	2016-01-01 - dla kalumny 1, 2016-05-01 - dla kalumny 1	5 lata - dla kalumny 1, 5 lata - dla kalumny 1	21.2 Kasylololowy dla zaostrzenia ostrego - glikololowy dla podostrego - budonum	2, 55	2, 96	11, 47	7, 56	Wcześniejsze produkty w tej grupie		ryzyko	7, 11

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego za dopuszczenie do obrotu	Forma farmakologiczna	Okres obrotowy w dniach	Grupa farmakologiczna	Udział w obrocie farmaceutycznym	Całkowita wartość	Całkowita liczba opakowań	Wysokość cenowa	Średnia cena jednostkowa	Średnia wartość jednostkowa	Procent udziału	Wysokość dopłaty
Pochodne kwasu 3-aminosalicylowego														
Azobu-num	Asamo, 250, tabl. dojel., 250 mg	100 szt.	507991024011	2016-01-01 - dla kolumny 4, 2017-05-01 - dla kolumny 5	5 lat - dla kolumny 4, 5 lat - dla kolumny 5	IX.1, Lek przeciwzapalny działający na jelita - miazmatyka - sulfonilaminy - pochodny do stosowania doustnego	29,96	4,96	49,55	40,13	Chloro-bis-L-cystyna-epi-Glutam, Wzrostowyce zapalne - jelita grubego	miazmatyka - sulfonilaminy - pochodny do stosowania doustnego	14,24	IX, 56
Azobu-num	Asamo, 500, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	507991024110	2016-01-01 - dla kolumny 4, 2017-05-01 - dla kolumny 5	5 lat - dla kolumny 4, 5 lat - dla kolumny 5	IX.1, Lek przeciwzapalny działający na jelita - miazmatyka - sulfonilaminy - pochodny do stosowania doustnego	64,30	65,04	79,50	79,50	Chloro-bis-L-cystyna-epi-Glutam, Wzrostowyce zapalne - jelita grubego	miazmatyka - sulfonilaminy - pochodny do stosowania doustnego	14,24	5,56
Azobu-num	Panusol, granul. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	50 szt. x po 1 g	5079910250515	2016-01-01 - dla kolumny 4, 2017-05-01 - dla kolumny 5	5 lat - dla kolumny 4, 5 lat - dla kolumny 5	IX.1, Lek przeciwzapalny działający na jelita - miazmatyka - sulfonilaminy - pochodny do stosowania doustnego	155,95	40,65	151,94	30,56	Chloro-bis-L-cystyna-epi-Glutam, Wzrostowyce zapalne - jelita grubego	miazmatyka - sulfonilaminy - pochodny do stosowania doustnego	14,24	75,14
Azobu-num	Panusol, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	60 szt.	507991074575	2016-05-01 - dla kolumny 4, 2017-05-01 - dla kolumny 5	5 lat - dla kolumny 4, 5 lat - dla kolumny 5	IX.1, Lek przeciwzapalny działający na jelita - miazmatyka - sulfonilaminy - pochodny do stosowania doustnego	159,15	167,14	179,10	96,45	Chloro-bis-L-cystyna-epi-Glutam, Wzrostowyce zapalne - jelita grubego	miazmatyka - sulfonilaminy - pochodny do stosowania doustnego	14,24	37,54
Azobu-num	Panusol, granul. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	60 szt.	507991074134	2016-11-01 - dla kolumny 4, 2017-05-01 - dla kolumny 5	5 lat - dla kolumny 4, 5 lat - dla kolumny 5	IX.1, Lek przeciwzapalny działający na jelita - miazmatyka - sulfonilaminy - pochodny do stosowania doustnego	515,25	354,17	350,35	193,36	Chloro-bis-L-cystyna-epi-Glutam, Wzrostowyce zapalne - jelita grubego	miazmatyka - sulfonilaminy - pochodny do stosowania doustnego	14,24	166,50
Azobu-num	Panusol, granul. o przedłużonym uwalnianiu, 4 g	30 szt.	507991177597	2015-01-01 - dla kolumny 4, 2015-01-01 - dla kolumny 5	5 lat - dla kolumny 4, 5 lat - dla kolumny 5	IX.1, Lek przeciwzapalny działający na jelita - miazmatyka - sulfonilaminy - pochodny do stosowania doustnego	515,55	354,25	350,35	193,36	Chloro-bis-L-cystyna-epi-Glutam, Wzrostowyce zapalne - jelita grubego	miazmatyka - sulfonilaminy - pochodny do stosowania doustnego	14,24	166,45

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Kod BDN lub inny kod odpowiedniej klasyfikacji BDN	Forma farmakologiczna	Okres obrotowy w dniach	Grupa farmakologiczna	Uzgodnienie cenowe	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość marżi	Dotyczy wyliczeń na podstawie	Dotyczy wyliczeń na podstawie	Podmiot odpowiedzialny	Wysokość dopłaty w ramach
Acetaminum	Ponasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 szt., (10 bliz., po 10 szt.)	50000066X111	2016-01-01 - dla kolumny 4, 2017-05-01 - dla kolumny 5	5 lata - dla kolumny 4, 5 lata - dla kolumny 5	IX.1. Lek przeciwzapalny działający na jelita - miodolajna + sulfasalazyna - produkt do zastosowania doustnego	132,65	129,35	150,54	20,56	Chlorocholesterolowy	Chlorocholesterolowy	Wy. Lek. 15, 14	15, 14
Acetaminum	Volofak, 500, tabl. dojel., 500 mg	50 szt., (5 bliz., po 10 szt.)	500000400117	2016-01-01 - dla kolumny 4, 2017-05-01 - dla kolumny 5	5 lata - dla kolumny 4, 5 lata - dla kolumny 5	IX.1. Lek przeciwzapalny działający na jelita - miodolajna + sulfasalazyna - produkt do zastosowania doustnego	40,12	41,25	51,20	40,12	Chlorocholesterolowy	Chlorocholesterolowy	Wy. Lek. 14, 32	14, 32
Sulfasalazinum	Volosapin E, tabl. dojel., 500 mg	100 szt., (10 pak., po 100 szt.)	500000264005	2016-01-01	5 lata	IX.1. Lek przeciwzapalny działający na jelita - miodolajna + sulfasalazyna - produkt do zastosowania doustnego	45,56	47,65	57,20	57,20	Wzrost wyliczeń na podstawie	Wzrost wyliczeń na podstawie	305	17,16
Sulfasalazinum	Volosapin E, tabl. dojel., 500 mg	50 szt., (5 pak., po 50 szt.)	500000264416	2016-01-01 - dla kolumny 4, 2016-05-01 - dla kolumny 5	5 lata - dla kolumny 4, 5 lata - dla kolumny 5	IX.1. Lek przeciwzapalny działający na jelita - miodolajna + sulfasalazyna - produkt do zastosowania doustnego	24,41	25,65	51,95	20,14	Chlorocholesterolowy	Chlorocholesterolowy	Wy. Lek. 4, 99	4, 99
Sulfasalazinum	Volosapin E, tabl. dojel., 500 mg	50 szt., (5 pak., po 50 szt.)	500000264416	2016-01-01	5 lata	IX.1. Lek przeciwzapalny działający na jelita - miodolajna + sulfasalazyna - produkt do zastosowania doustnego	24,41	25,65	51,95	20,14	Wzrost wyliczeń na podstawie	Wzrost wyliczeń na podstawie	305	10,35
Sulfasalazinum	Sulfasalazin E, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	500000265505	2016-01-01 - dla kolumny 4, 2016-05-01 - dla kolumny 5	5 lata - dla kolumny 4, 5 lata - dla kolumny 5	IX.1. Lek przeciwzapalny działający na jelita - miodolajna + sulfasalazyna - produkt do zastosowania doustnego	45,25	50,67	60,17	60,17	Chlorocholesterolowy	Chlorocholesterolowy	Wy. Lek. 5, 20	5, 20

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Kod BSN lub inny kod odpowiadający kodowi BSN	Forma farmaceutyczna	Okres obowiązywania decyzji	Grupa farmakologiczna	Uzgodnia z innymi substancjami	Całkowita liczba pacjentów	Całkowita liczba receptur	Wykazano zmniejszenie liczby pacjentów	Dotyczy wskazanych objawów i/lub dających	Dotyczy wskazanych przeciwwskazań i/lub dających	Pozostaje do rozpatrzenia	Wykazano dopłaty z budżetu państwa
Sulfasalazyna	Sulfasalazin E Kika, tabl. dojel., 500 mg	100 su.	509990025515	2016-01-01	5 lata	IX.1. Lek przeciwzapalny działający na jelita - mialoyma - sulfasalazyna - produkt do zastąpienia	40,35	20,69	60,37	60,37	Wcześniejsze objawy w czasie choroby		305	10,05
Sulfasalazyna	Sulfasalazin E Kika, tabl. dojel., 500 mg	50 su.	509990025516	2016-01-01 - dla kategorii A, 2016-05-01 - dla kategorii B	5 lata - dla kategorii A, 5 lata - dla kategorii B	IX.1. Lek przeciwzapalny działający na jelita - mialoyma - sulfasalazyna - produkt do zastąpienia	24,25	25,46	51,76	20,14	Choroba Leśniakowskiego-Crohn, Wzrostowe zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunologiczne m. in. cukrzyca 1-t, NPL	19,24	4,33
Sulfasalazyna	Sulfasalazin E Kika, tabl. dojel., 500 mg	50 su.	509990025516	2016-01-01	5 lata	IX.1. Lek przeciwzapalny działający na jelita - mialoyma - sulfasalazyna - produkt do zastąpienia	24,25	25,46	51,76	20,14	Wcześniejsze objawy w czasie choroby		305	10,66
Sulfasalazyna	Sulfasalazin E Kika, tabl. dojel., 500 mg	50 su.	509990025517	2016-01-01 - dla kategorii A, 2016-05-01 - dla kategorii B	5 lata - dla kategorii A, 5 lata - dla kategorii B	IX.1. Lek przeciwzapalny działający na jelita - mialoyma - sulfasalazyna - produkt do zastąpienia	22,65	23,31	20,11	20,11	Choroba Leśniakowskiego-Crohn, Wzrostowe zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunologiczne m. in. cukrzyca 1-t, NPL	19,24	5,33
Sulfasalazyna	Sulfasalazin E Kika, tabl. dojel., 500 mg	50 su.	509990025517	2016-01-01	5 lata	IX.1. Lek przeciwzapalny działający na jelita - mialoyma - sulfasalazyna - produkt do zastąpienia	22,65	23,31	20,11	20,11	Wcześniejsze objawy w czasie choroby		305	9,05

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawanie opakowania	Kod BDN lub inny kod odpowiedniej klasy kodów BDN	Forma farmakologiczna	Okres obrotowy w dniach	Grupa farmakologiczna	Uzupelnienie cenne	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość cenowa	Dotyczy wyliczeń	Dotyczy wyliczeń	Porównanie	Wysokość dopłaty
Aspiryna	Aspiryna, tabletki, 50 mg	50 szt. / 1 opakowanie	509990010019	0016-01-01 - dla kolumny 4, 01-01-0016-05-01-0-0016-05-01-0-0016-07-01-0-0016-01-01 - dla kolumny 4	5 lat - dla kolumny 4, 5 lat - dla kolumny 4	H02B, Lek przeciwbólowy i przeciwzapalny - niesteroidowy - lek przeciwbólowy i przeciwzapalny - niesteroidowy	XX, 05	XX, 1,5	XX, 10	XX, 10	Wcześniejsze wyliczenia	Wcześniejsze wyliczenia	Wyliczenie	5, 00

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Kod EBN lub inny kod odpowiadający kodowi EBN	Forma farmakologiczna	Okres obrotowy w nie-dawczy	Grupa farmakologiczna	Uzgodnia z cenami sztyku	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wyrok sądu I instancji	Deklaracja w zakresie obrotu w nie-dawczy	Deklaracja w zakresie pozostawienia w aptekach na lundację	Porozumienie	Wyrok sądu II instancji
	Amoxon, tabletki, 50 mg	100 szt., 10 blisterów po 10 szt.	500999017010	2016-01-01 - dla kolumny 1, 2016-05-01 - 3, 2016-06-05-01 - 5, 2016-06-07-01 - 4, 2016-07-01 - 01 - dla kolumny 1	5 lata - dla kolumny 1, 5 lata - dla kolumny 1	I40.0, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - lek immunosupresyjny - onkogeny	20,11	22,62	61,75	22,20	Wcześniejszych zaciągów weryfikacji wolumenów na dzień wydania decyzji	1 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 2 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 3 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 4 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 5 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 6 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 7 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 8 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 9 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 10 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 11 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 12 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 13 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 14 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 15 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 16 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 17 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 18 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 19 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 20 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 21 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 22 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 23 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 24 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 25 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 26 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 27 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 28 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 29 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 30 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 31 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 32 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 33 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 34 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 35 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 36 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 37 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 38 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 39 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 40 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 41 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 42 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 43 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 44 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 45 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 46 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 47 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 48 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 49 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 50 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 51 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 52 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 53 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 54 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 55 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 56 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 57 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 58 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 59 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 60 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 61 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 62 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 63 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 64 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 65 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 66 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 67 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 68 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 69 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 70 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 71 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 72 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 73 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 74 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 75 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 76 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 77 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 78 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 79 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 80 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 81 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 82 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 83 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 84 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 85 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 86 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 87 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 88 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 89 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 90 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 91 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 92 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 93 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 94 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 95 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 96 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 97 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 98 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 99 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe, 100 - immunosupresyjne przeciw nowotworowe	ryczak	1,11
	Amoxipol, tabletki, 50 mg	20 szt.	500999012611	2016-01-01	5 lata	I50.0, Lek przeciwnowotworowy - chemioterapeutyk - modyfikator	21,06	22,11	27,95	27,95	Chodzi o leki przeciwnowotworowe, które są weryfikowane wolumenów		ryczak	5,20
Insulinoterapia														
	Asparcum	1 amp., 300 JED, 0,5 ml	500763670125	2015-01-01 - dla kolumny 1, 2015-05-01 - dla kolumny 1	5 lata - dla kolumny 1, 5 lata - dla kolumny 1	I30.0, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - modyfikator przeciwnowotworowy	16,49	17,51	22,27	22,27	Wcześniejszych zaciągów weryfikacji wolumenów na dzień wydania decyzji	chłoby przeciw nowotworowe przeciw nowotworowe przeciw nowotworowe	ryczak	5,20

Substancija czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Kod BDN lub inny kod odpowiadający kodowi BDN	Forma wytworzenia leczniczego	Okres obrotowy w dniach	Grupa farmakologiczna	Urządzenie cenne	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość finansowania	Dotyczy wyliczeń na funduszu	Dotyczy wyliczeń poza funduszem (w tym o innych niż dotychczasowe)	Porównanie	Wysokość dopłaty z budżetu państwa
Ashoucolum	Etacurac, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 300 mg/ml	4 amp. - szkl. po 0,575 ml	5907636701369	III17-05-01 - dla kolumny 1, III17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mousu chlo. do zuzycia w gabiaz nago	14,57	8,09	27,51	27,02	Wc wyliczeń zacięto weryfikacji wolumenach na dzień wydania decyzji	dla obj. os. immunologicznych m. ob. ci. onk. - C, NFL	rynek	5,65
Ashoucolum	Etacurac, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 300 mg/ml	4 amp. - szkl. po 0,5 ml	5907636701920	III17-05-01 - dla kolumny 1, III17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mousu chlo. do zuzycia w gabiaz nago	101,30	106,36	119,32	112,77	Wc wyliczeń zacięto weryfikacji wolumenach na dzień wydania decyzji	dla obj. os. immunologicznych m. ob. ci. onk. - C, NFL	rynek	5,31
Ashoucolum	Etacurac, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 300 mg/ml	4 amp. - szkl. po 0,75 ml	5907636700040	III17-05-01 - dla kolumny 1, III17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mousu chlo. do zuzycia w gabiaz nago	125,24	165,65	179,02	172,16	Wc wyliczeń zacięto weryfikacji wolumenach na dzień wydania decyzji	dla obj. os. immunologicznych m. ob. ci. onk. - C, NFL	rynek	4,09
Ashoucolum	Etacurac, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 300 mg/ml	4 amp. - szkl. po 1 ml	5909990726041	III17-05-01 - dla kolumny 1, III17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mousu chlo. do zuzycia w gabiaz nago	111,11	131,67	152,9	157,52	Wc wyliczeń zacięto weryfikacji wolumenach na dzień wydania decyzji	dla obj. os. immunologicznych m. ob. ci. onk. - C, NFL	rynek	4,65
Ashoucolum	Etacurac, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 300 mg/ml	4 amp. - szkl. po 1,25 ml	5909990726075	III17-05-01 - dla kolumny 1, III17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mousu chlo. do zuzycia w gabiaz nago	126,32	130,33	172,47	172,95	Wc wyliczeń zacięto weryfikacji wolumenach na dzień wydania decyzji	dla obj. os. immunologicznych m. ob. ci. onk. - C, NFL	rynek	5,31

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka i sposób użycia	Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego kodowni BDN	Forma i sposób użycia (nazwa i dawka)	Okres obrotowy i inne dane	Grupa farmakologiczna	Uzgodnienie cenowe	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Działanie wskazanych substancji	Działanie wskazanych pozostałych substancji	Porównanie cen	Wysokość dopłaty zwróconej
Asoucrasum	Asoucras, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 100 mg/ml	1 amp. - suł. ga 1,5 ml	509990725005	III 17-05-01 - dla kolumny 1, 5 Iasa - dla kolumny 1	5 Iasa - dla kolumny 1, 5 Iasa - dla kolumny 1	III 17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mianochłonny - szkodliwy dla płodu	333,56	333,65	333,10	336,31	Wc wysykalch jsc pja o wany. h wokuawach na dach wydano dazy p	cha oby aa ammuuazy jnc nnc nu. aku cilanc y C, NFL	ry. uak	6,90
Asoucrasum	Asoucras, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - suł. ga 0,75 ml	509990791336	III 16-05-01 - dla kolumny 1, III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 Iasa - dla kolumny 1, 5 Iasa - dla kolumny 1	III 17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mianochłonny - szkodliwy dla płodu	333,56	334,74	333,46	336,45	Wc wysykalch jsc pja o wany. h wokuawach na dach wydano dazy p	cha oby aa ammuuazy jnc nnc nu. aku cilanc y C, NFL	ry. uak	5,34
Asoucrasum	Asoucras, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - suł. ga 0,75 ml	509990791347	III 16-05-01 - dla kolumny 1, III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 Iasa - dla kolumny 1, 5 Iasa - dla kolumny 1	III 17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mianochłonny - szkodliwy dla płodu	333,56	333,96	333,40	336,40	Wc wysykalch jsc pja o wany. h wokuawach na dach wydano dazy p	cha oby aa ammuuazy jnc nnc nu. aku cilanc y C, NFL	ry. uak	5,11
Asoucrasum	Asoucras, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - suł. ga 0,75 ml	509990791741	III 16-05-01 - dla kolumny 1, III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 Iasa - dla kolumny 1, 5 Iasa - dla kolumny 1	III 17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mianochłonny - szkodliwy dla płodu	333,56	331,35	333,39	336,39	Wc wysykalch jsc pja o wany. h wokuawach na dach wydano dazy p	cha oby aa ammuuazy jnc nnc nu. aku cilanc y C, NFL	ry. uak	6,40
Asoucrasum	Asoucras, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - suł. ga 0,5 ml	509990791372	III 16-05-01 - dla kolumny 1, III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 Iasa - dla kolumny 1, 5 Iasa - dla kolumny 1	III 17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mianochłonny - szkodliwy dla płodu	441,11	469,46	493,57	493,57	Wc wysykalch jsc pja o wany. h wokuawach na dach wydano dazy p	cha oby aa ammuuazy jnc nnc nu. aku cilanc y C, NFL	ry. uak	7,65

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Kod BDN lub inny kod odpowiedniej klasy BDN	Forma i rodzaj opakowania	Okres obrotowy w dniach	Grupa farmakologiczna	Uzupelnienie substancji	Całkowita liczba sztuk	Całkowita liczba opakowań	Wykazano brak równowagi	Dokładne wskazania objętych refundacją	Dokładne wskazania poza refundacją	Porównanie cen	Wynikaceny dopłaty zwróconej
	Acet, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - szkl. 0,25 ml	50999091152	III-01-01 - dla kalumny I, III-05-01 - dla kalumny II	5 lat - dla kalumny I, 5 lat - dla kalumny II	III I, Lek przeciwzapalny - immunomodulatory - mouszta, do zuzycia pobjednego	201,64	247,72	572,34	572,34	Wc wyslykch jsc jscu o wany, h wokuawach na duchi wydano dazy, p	dla oby sa ammunuazy jsc nnc nu. sku cilanc y C, NFL	ry. lok.	3,96
	Acet, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - szkl. 0,4 ml	50999091147	III-05-01 - dla kalumny I, III-05-01 - dla kalumny II	5 lat - dla kalumny I, 5 lat - dla kalumny II	III I, Lek przeciwzapalny - immunomodulatory - mouszta, do zuzycia pobjednego	296,16	623,97	623,97	623,97	Wc wyslykch jsc jscu o wany, h wokuawach na duchi wydano dazy, p	dla oby sa ammunuazy jsc nnc nu. sku cilanc y C, NFL	ry. lok.	10,24
	Acet, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - szkl. 0,45 ml	50999091165	III-01-01 - dla kalumny I, III-05-01 - dla kalumny II	5 lat - dla kalumny I, 5 lat - dla kalumny II	III I, Lek przeciwzapalny - immunomodulatory - mouszta, do zuzycia pobjednego	670,65	104,21	752,27	752,27	Wc wyslykch jsc jscu o wany, h wokuawach na duchi wydano dazy, p	dla oby sa ammunuazy jsc nnc nu. sku cilanc y C, NFL	ry. lok.	11,52
	Acet, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - szkl. 0,5 ml	50999091151	III-05-01 - dla kalumny I, III-05-01 - dla kalumny II	5 lat - dla kalumny I, 5 lat - dla kalumny II	III I, Lek przeciwzapalny - immunomodulatory - mouszta, do zuzycia pobjednego	745,33	62,46	812,37	812,37	Wc wyslykch jsc jscu o wany, h wokuawach na duchi wydano dazy, p	dla oby sa ammunuazy jsc nnc nu. sku cilanc y C, NFL	ry. lok.	12,33
	Acet, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - szkl. 0,25 ml	50999091177	III-01-01 - dla kalumny I, III-05-01 - dla kalumny II	5 lat - dla kalumny I, 5 lat - dla kalumny II	III I, Lek przeciwzapalny - immunomodulatory - mouszta, do zuzycia pobjednego	219,72	260,71	270,25	270,25	Wc wyslykch jsc jscu o wany, h wokuawach na duchi wydano dazy, p	dla oby sa ammunuazy jsc nnc nu. sku cilanc y C, NFL	ry. lok.	14,02

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Nazwa BDN lub inny kod odprawy dla tej substancji BDN	Forma i sposób użycia (wzrost, ciężar ciała)	Okres obrotowy w dniach	Grupa farmakologiczna	Uzgodnia z innymi substancjami	Geneza (urzędowa lub inna)	Geneza (dotyczy)	Wykazano równoważność	Dokładne wskazania objętych refundacją	Dokładne wskazania pozostające poza refundacją	Porównanie cenowe	Wynik oceny dopłaty z uwzględnieniem broń
	Acetazolamid, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg/ml	1 amp. - 0,4 ml	500000000115	III 16-05-01 - dla kolumny 1, 5 III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 10 lat - dla kolumny 1	III 1, Lek przeciwniezapalny - niesteroidowy - miazm chłonny - substancja przeciwnowotworowa	29,24	92,95	97,11	97,11	Wcześniejsze wskazania objętych refundacją	dotyczy os. onkologicznych i os. ciążowych - C, NPL	ryzyko	15,56
	Acetazolamid, tabletki, 10 mg	100 tabl.	500000000116	III 16-05-01 - dla kolumny 1, 5 III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 10 lat - dla kolumny 1	III 1, Lek przeciwniezapalny - niesteroidowy - miazm chłonny - substancja przeciwnowotworowa	29,25	62,37	73,99	73,99	Wcześniejsze wskazania objętych refundacją	dotyczy os. onkologicznych i os. ciążowych - C, NPL	ryzyko	40,67
	Acetazolamid, tabletki, 10 mg	50 tabl.	500000000117	III 16-05-01 - dla kolumny 1, 5 III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 10 lat - dla kolumny 1	III 1, Lek przeciwniezapalny - niesteroidowy - miazm chłonny - substancja przeciwnowotworowa	29,94	3,44	52,90	52,65	Wcześniejsze wskazania objętych refundacją	dotyczy os. onkologicznych i os. ciążowych - C, NPL	ryzyko	21,52
	Acetazolamid, tabletki, 1,5 mg	100 tabl.	500000000118	III 16-05-01 - dla kolumny 1, 5 III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 10 lat - dla kolumny 1	III 1, Lek przeciwniezapalny - niesteroidowy - miazm chłonny - substancja przeciwnowotworowa	14,97	15,72	10,55	19,55	Wcześniejsze wskazania objętych refundacją	dotyczy os. onkologicznych i os. ciążowych - C, NPL	ryzyko	11,37
	Acetazolamid, tabletki, 1,5 mg	50 tabl.	500000000119	III 16-05-01 - dla kolumny 1, 5 III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 10 lat - dla kolumny 1	III 1, Lek przeciwniezapalny - niesteroidowy - miazm chłonny - substancja przeciwnowotworowa	7,45	7,35	10,55	9,66	Wcześniejsze wskazania objętych refundacją	dotyczy os. onkologicznych i os. ciążowych - C, NPL	ryzyko	6,50
	Acetazolamid, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach, 50 mg/ml	1 amp. - 0,4 ml	500000000120	III 17-05-01 - dla kolumny 1, 5 III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 10 lat - dla kolumny 1	III 1, Lek przeciwniezapalny - niesteroidowy - miazm chłonny - substancja przeciwnowotworowa	13,65	9,56	14,51	11,17	Wcześniejsze wskazania objętych refundacją	dotyczy os. onkologicznych i os. ciążowych - C, NPL	ryzyko	5,45

Substancija czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Kod BSN lub inny kod odpowiadający kodowi BSN	Forma i sposób użycia	Okres obrotowy w dniach	Grupa farmakologiczna	Uzupelnienie substancji	Całkowita brutto	Całkowita netto	Wysokość cenowa	Składowe	Składowe	Porównanie	Wysokość dopłaty
Ashoucraum	Acetefil, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - 0,2 ml	550065750711	III F-05-01 - dla kolumny 1, III F-09-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III X, Lek przeciwzapalny	24,24	26,05	22,04	27,69	Wcześniejsze	Składowe	Porównanie	5,55
Ashoucraum	Acetefil, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - 0,25 ml	550065750767	III F-05-01 - dla kolumny 1, III F-09-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III X, Lek przeciwzapalny	21,25	22,60	19,44	21,12	Wcześniejsze	Składowe	Porównanie	5,52
Ashoucraum	Acetefil, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - 0,5 ml	550065750766	III F-05-01 - dla kolumny 1, III F-09-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III X, Lek przeciwzapalny	27,26	29,12	26,21	27,54	Wcześniejsze	Składowe	Porównanie	5,47
Ashoucraum	Acetefil, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - 0,25 ml	550065751000	III F-05-01 - dla kolumny 1, III F-09-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III X, Lek przeciwzapalny	42,47	46,64	34,12	31,96	Wcześniejsze	Składowe	Porównanie	5,42
Ashoucraum	Acetefil, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - 0,4 ml	550065751004	III F-05-01 - dla kolumny 1, III F-09-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III X, Lek przeciwzapalny	49,62	52,16	41,22	39,29	Wcześniejsze	Składowe	Porównanie	5,09

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Kod BSN lub inny kod odpowiedniej klasy BSN	Forma i sposób użycia	Okres obrotowy w dniach	Grupa farmakologiczna	Uzgodnia z cenami sztytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość w roku finansowania	Dokładne wskazania objętych refundacją	Dokładne wskazania pozostające poza refundacją	Porównanie cen	Wysokość dopłaty z budżetu państwa
Aczoucsaum	Aczofel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - suż. ga 0,45 ml	55555575106 X	III F-05-01 - dla kolumny 4, III F-09-01 - dla kolumny 5	5 lat - dla kolumny 4, 5 lat - dla kolumny 5	III X, Lek przeciwzapalny - niesteroidowy - mousu chca, do użycia w gabinecie	55,09	55,65	62,57	66,31	Wc wskazaniach objętych refundacją	dla objętych refundacją: niesteroidowy lek przeciwzapalny - C.NPL	ryczak	4,76
Aczoucsaum	Aczofel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - suż. ga 0,5 ml	55555575107 9	III F-05-01 - dla kolumny 4, III F-09-01 - dla kolumny 5	5 lat - dla kolumny 4, 5 lat - dla kolumny 5	III X, Lek przeciwzapalny - niesteroidowy - mousu chca, do użycia w gabinecie	62,10	65,21	75,45	74,25	Wc wskazaniach objętych refundacją	dla objętych refundacją: niesteroidowy lek przeciwzapalny - C.NPL	ryczak	4,45
Aczoucsaum	Aczofel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - suż. ga 0,55 ml	55555575651 9	III G-05-01 - dla kolumny 4, III G-05-01 - dla kolumny 5	5 lat - dla kolumny 4, 5 lat - dla kolumny 5	III X, Lek przeciwzapalny - niesteroidowy - mousu chca, do użycia w gabinecie	60,45	65,50	74,25	74,25	Wc wskazaniach objętych refundacją	dla objętych refundacją: niesteroidowy lek przeciwzapalny - C.NPL	ryczak	5,20
Aczoucsaum	Aczofel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	1 amp. - suż. ga 0,6 ml	55555575111 6	III F-05-01 - dla kolumny 4, III F-09-01 - dla kolumny 5	5 lat - dla kolumny 4, 5 lat - dla kolumny 5	III X, Lek przeciwzapalny - niesteroidowy - mousu chca, do użycia w gabinecie	74,50	85,25	99,67	99,05	Wc wskazaniach objętych refundacją	dla objętych refundacją: niesteroidowy lek przeciwzapalny - C.NPL	ryczak	5,79
Aczoucsaum	Aczofel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	4 amp. - suż. ga 0,15 ml	55555575009 5	III F-05-01 - dla kolumny 4, III F-09-01 - dla kolumny 5	5 lat - dla kolumny 4, 5 lat - dla kolumny 5	III X, Lek przeciwzapalny - niesteroidowy - mousu chca, do użycia w gabinecie	74,50	85,25	99,67	99,05	Wc wskazaniach objętych refundacją	dla objętych refundacją: niesteroidowy lek przeciwzapalny - C.NPL	ryczak	5,79

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Kod BSN lub inny kod odpowiadający kodowi BSN	Forma i sposób użycia	Okres obrotowy w dniach	Grupa farmakologiczna	Uzgodnienie cenowe	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Dotyczy wskazanych refundacji	Dotyczy wskazanych pozycji (patentowych) lub innych refundacji	Porównanie cen	Wysokość dopłaty z budżetu państwa
Ashoucraum	Aschofil, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	4 amp. - szuaga 0,1 ml	550065750752	III 17-05-01 - dla kolumny 1, III 17-09-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III 17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mianocytowy - substancja pochodzenia	99,56	104,55	117,46	117,46	Wc. wskazanych szuagach weryfikacja wolumenowa na dzień wydania decyzji	dotyczy as. ommunomodulatorycznego mianocytowego - C, NPL	ryzyko	5,30
Ashoucraum	Aschofil, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	4 amp. - szuaga 0,5 ml	550065750797	III 17-05-01 - dla kolumny 1, III 17-09-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III 17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mianocytowy - substancja pochodzenia	149,04	156,49	171,91	171,91	Wc. wskazanych szuagach weryfikacja wolumenowa na dzień wydania decyzji	dotyczy as. ommunomodulatorycznego mianocytowego - C, NPL	ryzyko	5,30
Ashoucraum	Aschofil, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	4 amp. - szuaga 0,4 ml	550065751051	III 17-05-01 - dla kolumny 1, III 17-09-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III 17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mianocytowy - substancja pochodzenia	195,71	205,66	223,75	223,75	Wc. wskazanych szuagach weryfikacja wolumenowa na dzień wydania decyzji	dotyczy as. ommunomodulatorycznego mianocytowego - C, NPL	ryzyko	5,41
Ashoucraum	Aschofil, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	4 amp. - szuaga 0,5 ml	550065751056	III 17-05-01 - dla kolumny 1, III 17-09-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III 17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mianocytowy - substancja pochodzenia	245,40	260,31	279,09	279,09	Wc. wskazanych szuagach weryfikacja wolumenowa na dzień wydania decyzji	dotyczy as. ommunomodulatorycznego mianocytowego - C, NPL	ryzyko	4,17
Ashoucraum	Aschofil, roztwór do wstrzykiwań w ampułkach szklanych, 50 mg/ml	4 amp. - szuaga 0,6 ml	550065751115	III 17-05-01 - dla kolumny 1, III 17-09-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III 17, Lek przeciwnowotworowy - immunomodulatoryczny - mianocytowy - substancja pochodzenia	295,05	311,95	333,40	333,40	Wc. wskazanych szuagach weryfikacja wolumenowa na dzień wydania decyzji	dotyczy as. ommunomodulatorycznego mianocytowego - C, NPL	ryzyko	5,11

Substancija coyina	Naziva postaci dovkarsku	Davite opakovani e	Kod BSN sub odpovade jaj y kodov BSN	Forma vialo a v zycie decy):	Okres obovopy vne decy):	Grupa vialo a v zycie	Uradno vse cena zbytu	Cena hrubov a brutto	Cena dovkars ne	Wykroci v ml v nrovan e	Dakna vialo a v zycie nialo a v zycie	Dakna vialo a v zycie nialo a v zycie	Pozom odpov e	Wykroci dovkars vialo a v zycie
Acetazolam	Acetazolam 500 mg/ml	30 ampul, 500 mg/ml	500005751150	III 17-05-01 - dla kalumny 1, 500 mg/ml	5 lisa - dla kalumny 1, 500 mg/ml	III 17-05-01 - dla kalumny 1, 500 mg/ml	296,16	625,97	620,32	620,32	Wc vialo a v zycie nialo a v zycie	dakna vialo a v zycie nialo a v zycie	17,00	10,24
Acetazolam	Acetazolam 10 mg	30 tabl.	500999065914	III 16-05-01 - dla kalumny 1, 10 mg	5 lisa - dla kalumny 1, 10 mg	III 16-05-01 - dla kalumny 1, 10 mg	32,56	32,92	41,44	32,68	Wc vialo a v zycie nialo a v zycie	dakna vialo a v zycie nialo a v zycie	17,00	24,12
Acetazolam	Acetazolam 2,5 mg	30 tabl.	500999065916	III 16-05-01 - dla kalumny 1, 2,5 mg	5 lisa - dla kalumny 1, 2,5 mg	III 16-05-01 - dla kalumny 1, 2,5 mg	3,09	3,49	11,47	9,66	Wc vialo a v zycie nialo a v zycie	dakna vialo a v zycie nialo a v zycie	17,00	7,14
Acetazolam	Acetazolam 5 mg	30 tabl.	500999065915	III 16-05-01 - dla kalumny 1, 5 mg	5 lisa - dla kalumny 1, 5 mg	III 16-05-01 - dla kalumny 1, 5 mg	16,12	16,99	21,20	19,55	Wc vialo a v zycie nialo a v zycie	dakna vialo a v zycie nialo a v zycie	17,00	15,14
Acetazolam	Acetazolam 10 mg	100 tabl.	500999106450	III 16-11-01 - dla kalumny 1, 10 mg	5 lisa - dla kalumny 1, 10 mg	III 16-11-01 - dla kalumny 1, 10 mg	65,05	66,12	77,30	77,30	Wc vialo a v zycie nialo a v zycie	dakna vialo a v zycie nialo a v zycie	17,00	40,67
Acetazolam	Acetazolam 2,5 mg	100 tabl.	500999106402	III 16-11-01 - dla kalumny 1, 2,5 mg	5 lisa - dla kalumny 1, 2,5 mg	III 16-11-01 - dla kalumny 1, 2,5 mg	15,16	16,50	21,36	19,55	Wc vialo a v zycie nialo a v zycie	dakna vialo a v zycie nialo a v zycie	17,00	12,10

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Kod EBN lub inny kod odpowiedniej kategorii EBN	Forma i sposób użycia	Okres obrotowy w dniach	Grupa farmakologiczna	Uzgodnia z innymi substancjami	Całkowita cena brutto	Cena detaliczna	Wysokość wolumenu finansowania	Dotyczy wskazanych rodzajów refundacji	Dotyczy wskazanych pozycji (skrajnych i bieżących) refundacji	Porozumienie	Wynikac dopłaty z wyliczenia
Asobucoum	Asocob, tabl., 7,5 mg	100 tabl.	5009991064066	III 16-11-01 - dla kolumny 1, III 17-01-01 - dla kolumny 1	5 lata - dla kolumny 1, 5 lata - dla kolumny 1	III 1, Lek przeciwwirusowy - immunomodulatory - mousu chca, do zuzycia doustnego	47,17	40,65	59,09	51,90	Wc wskazanych rodzajach refundacji	za kodowa, a o renkowc dca oby plus - w pcyposkach wnych m. okalicnc - C.NL	ryczak	55,11
Asobucoum	Hamoni, tablety do wazy w wampulka - 10 mg	4 amp. - szt.	5009991251714	III 16-09-01 - dla kolumny 1, III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 lata - dla kolumny 1, 5 lata - dla kolumny 1	III 2, Lek przeciwwirusowy - immunomodulatory - mnc - immunosupresyjny - mousu chca, do zuzycia doustnego	90,10	94,69	107,02	107,02	Wc wskazanych rodzajach refundacji	dca oby aa. ammunosupresyjnc mnc m. okalicnc - C.NL	ryczak	5,30
Asobucoum	Hamoni, tablety do wazy w wampulka - 15 mg	4 amp. - szt.	5009991251762	III 16-09-01 - dla kolumny 1, III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 lata - dla kolumny 1, 5 lata - dla kolumny 1	III 2, Lek przeciwwirusowy - immunomodulatory - mnc - immunosupresyjny - mousu chca, do zuzycia doustnego	129,02	146,29	161,11	161,11	Wc wskazanych rodzajach refundacji	dca oby aa. ammunosupresyjnc mnc m. okalicnc - C.NL	ryczak	5,30
Asobucoum	Hamoni, tablety do wazy w wampulka - 30 mg	4 amp. - szt.	5009991251209	III 16-09-01 - dla kolumny 1, III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 lata - dla kolumny 1, 5 lata - dla kolumny 1	III 2, Lek przeciwwirusowy - immunomodulatory - mnc - immunosupresyjny - mousu chca, do zuzycia doustnego	129,94	199,02	216,14	216,14	Wc wskazanych rodzajach refundacji	dca oby aa. ammunosupresyjnc mnc m. okalicnc - C.NL	ryczak	5,41
Asobucoum	Hamoni, tablety do wazy w wampulka - 25 mg	4 amp. - szt.	5009991251204	III 16-09-01 - dla kolumny 1, III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 lata - dla kolumny 1, 5 lata - dla kolumny 1	III 2, Lek przeciwwirusowy - immunomodulatory - mnc - immunosupresyjny - mousu chca, do zuzycia doustnego	129,76	201,70	210,02	210,02	Wc wskazanych rodzajach refundacji	dca oby aa. ammunosupresyjnc mnc m. okalicnc - C.NL	ryczak	4,27

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	Dawka terapeutyczna	Kod BSN lub inny kod odpowiadający kodowi BSN	Forma i sposób użycia	Okres obrotowy w dniach	Grupa farmakologiczna	Uzupelnienie substancji	Całkowita cena brutto	Cena detaliczna	Wysokość emisji finansowej	Dotyczy wskazanych objętych refundacją	Dotyczy wskazanych pozostających objętych refundacją	Przebieg choroby	Wysokość dopłaty z budżetu państwa
Asobonoxum	Hamoni, tablety do wżucia, 50 mg	4amp. suł.	50999125025	III 16-09-01 - dla kolumny 1, III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III 1, Lek przeciwzapalny	270,50	205,00	204,47	204,47	Wcześniejsze wskazane w innych wykazach	dotyczy	ryzyko	5,11
Asobonoxum	Hamoni, tablety do wżucia, 10 mg	4amp. suł.	50999125100	III 16-09-01 - dla kolumny 1, III 17-05-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III 1, Lek przeciwzapalny	66,40	60,74	61,16	61,16	Wcześniejsze wskazane w innych wykazach	dotyczy	ryzyko	5,20
Asobonoxum	Icon, tablety, 10 mg	100 suł. (100 suł.)	50999173054	III 16-01-01 - dla kolumny 1, III 17-01-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III 1, Lek przeciwzapalny	64,30	60,04	72,16	77,50	Wcześniejsze wskazane w innych wykazach	dotyczy	ryzyko	4,55
Asobonoxum	Icon, tablety, 2,5 mg	100 suł. (suł.)	50999111619	III 16-01-01 - dla kolumny 1, III 17-01-01 - dla kolumny 1	5 lat - dla kolumny 1, 5 lat - dla kolumny 1	III 1, Lek przeciwzapalny	16,19	17,00	21,51	19,55	Wcześniejsze wskazane w innych wykazach	dotyczy	ryzyko	15,15

Spis tabel

Tab. 1. Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna CDAI.....	11
Tab. 2. Epidemiologia chLC w Polsce.	15
Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	19
Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	31
Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	32
Tab. 6. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek.	35
Tab. 7. Wnioskowane ceny dla preparatu Inflectra [®]	39
Tab. 8. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.....	39
Tab. 9. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące infliksymabu (Inflectra®).	40
Tab. 10. Rekomendacje refundacyjne dla infliksymabu (Inflectra®).....	42
Tab. 11. Zestawienie wybranych komparatorów.	46
Tab. 12. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	51
Tab. 13. Sposób i poziom finansowania substancji stosowanych w leczeniu wspomagającym chLC.	54

Bibliografia

- ACG 2018** Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr;113(4):481-517. doi: 10.1038/ajg.2018.27. Epub 2018 Mar 27. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2018 Jul ;113(7):1101.
- AGA 2013** Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck-Ytter YT. AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. 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*. 2013;145(6):1459-63.
- Ahuja 2010** Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*. 2010;11:134-147.
- AOTMŹT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- AWA 2012** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. Analiza weryfikacyjna. Październik 2012.
- AWMSG 2014** <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=1683>, dostęp online: 2018.09.11.
- Bąk 2015** Bąk E, Soszka A, Stelmaszuk T, Dyrła P, Gil J. Ocena jakości życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Nowa Medycyna* 2/2015, s. 45-53.
- Bartnik 2007** Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2007;2(5).
- Bartnik 2007** Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2007;2(5):215-229.
- Benchimol 2011** Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39.
- BSPGHAN 2008** Sandhu BK, Fell JME, Beattie RM, Mitton SG. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Children in the United Kingdom. UK IBD Working Group on behalf of the British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) October 2008.
- Burisch 2013** Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):322-37.
- CADTH 2016** <https://www.cadth.ca/infliximab-19>, dostęp online: 2018.09.11.
- CAG 2009** Sadowski DC, Bernstein CN, Bitton A, Croitoru K, Fedorak RN, Griffiths A; CAG Crohn's Consensus Group. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2009 Mar;23(3):185-202.
- Carter 2004** Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53(suppl 5):v1-v16.
- ChPL Inflectra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf, dostęp online: 2018.09.07.
-

- Crawford 1999** Crawford JM. The gastrointestinal tract, Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic basis of disease. Saunders Comp. 1999, 775-840.
- ECCO 2016** Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H1, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M1, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M1, Langhorst J, Sans M1, Chowers Y, Fiorino G, Jullerat P, Mantzaris G, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. 2017 Jan ;11(1):3-25.
- elitami.org** <http://elitami.org.pl/>, dostęp online: 2018.09.07.
- EMA 2007** Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's disease, 2008.
- EMA 2013** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?tu=pages/medicines/human/medicines/002778/human_med_001677.jsp&mid=W00b01ac058001d124, dostęp online: 2017.09.15.
- FDA 2016** <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125544>, dostęp online: 2018.09.07.
- Ferguson 1997** Ferguson A. Assessment and management of ulcerative colitis in children. Eur. J. Gastr. Hepat., 1997; 9: 858.
- Fonager 1997** Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. Int J Epidemiol. 1997;26:1003-1008.
- Gmerek 2012** Gmerek Ł. Korelacja obrazu klinicznego chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna z wynikami enterografii rezonansu magnetycznego. Praca doktorska. Poznań 2012.
- GUS 2016** Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2016 r.) [http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-2016-r-6_21.html](http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-2016-r-6_21.html), dostęp online: 2018.09.07.
- Hanauer 2001** Hanauer SB, Sandborn W. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol. 2001;96:635-43.
- HAS 2016** https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/inflectra_summary_ct15264_2017-01-03_15-03-8_258.pdf, dostęp online: 2018.09.11.
- Hebзда 2011** Hebзда A, Szczebłowska D, Serwin D, Wojtuń S, Hebзда Z, Gryś I. Choroba Leśniowskiego-Crohna - diagnostyka i leczenie. Pediatr Med Rodz 2011, 7 (2), p. 98-103.
- Hovde 2012** Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. World J Gastroenterol. 2012;18(15):1723-1731.
- Hyams 1996** Hyams JS. Crohn's disease in children. Pediatr. Clin. North Am., 1996, 43, 255-277.
- Iwańczak 2002** Iwańczak F, Krzesiek E, Iwańczak B. Epidemiologia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci z województwa dolnośląskiego i opolskiego. Ped. Prakt., 2002, 10, 198 (abstr.)
- Jasyk 2008** Jasyk D, Paradowska A. Objawy choroby Leśniowskiego-Crohna w jamie ustnej. Dent. Med. Probl. 2008, 45, 2, 199-205.
- JSGE 2018** Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, Kato J, Kobayashi K, Kobayashi K, Kogane i K, Kunisaki R, Motoya S, Nagahori M,

- Nakase H, Ometa F, Saruta M, Watanabe T, Tanaka T, Kanai T, Noguchi Y, Takahashi KI, Watanabe K, Hibi T, Suzuki Y, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018 Mar;53(3):305-353.
- Kappelman 2007** Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, Finkelstein JA. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;5(12):1424-9.
- Karolewska-Bochenek 2009** Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Ryzko J, Szamotulska K, Radzikowski A, Landowski P, Krzesiek E, Ignys I, Fydelek K, Czerniewska-Szaflarska M, Jarocka-Cyrta E. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002-2004. *Digestion*. 2009;79(2):121-9.
- Lakatos 2006** Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J*. 2006 May;82(967):332-7.
- Lapidus 2006** Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol*. 2006;12:75-81.
- Loftus 1998** Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998;114:1161-1168.
- Loftus 2004** Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
- MacDermott 2013** MacDermott R, Rutgeerts P, Robson K.M. Immunomodulator therapy in Crohn disease. 2013 http://ultra-medica.net/Uptodate21.6/contents/mobipreview.htm?/31/7673?source=related_link, dostęp online: 2018.09.07.
- McDonald 2005** McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000297.
- Molodecky 2012** Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42.
- NCP 2013** <http://www.ncpe.ie/drugs/infliximab-infectra/>, dostęp online: 2018.09.18.
- NICE 2010** <https://www.nice.org.uk/guidance/ta187/resources/infliximab-and-adalimumab-for-the-treatment-of-crohns-disease-pdf-82598501180869>, dostęp online: 2018.09.11.
- NICE 2012** Crohn's disease: management. Clinical guideline. Published: 10 October 2012 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152>, dostęp online: 2018.09.07.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r., <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-29-sierpnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r>, dostęp online: 2018.09.24.
- PBAC 2007** <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/pbac-psd-infliximab-mar07>, dostęp online: 2017.09.18.

PBAC 2015	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/infliximab-psd-july-2015.pdf , dostęp online: 2018.09.07.
PBS	http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/pbac-psd-infliximab-mar07 , dostęp online: 2018.09.11.
PTG 2012	Łodyga M, Eder P, Bartnik W, Gonciarz M, Kłopotka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Reguła J, Rydzewska G. Wytoczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. <i>Prz Gastroenterol</i> 2012; 7(6): 317-338.
Rejestr chLC	http://www.chorobacrohna.pl , dostęp online: 2018.09.07.
Rosai 1996	Rosai J. <i>Ackerman's Surgical Pathology</i> . Mosby, 1996, 667-799.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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.
Sauer 2013	Sauer BG, Behm B. Metody stopniowania i klasyfikacji nieswoistych chorób zapalnych jelit. W: <i>Nieswoiste zapalenia jelit</i> . Bickston SJ, Bloomfield RS (red.) Wydawnictwo ELSEVIER Urban&Partner 2013: 32-41.
Shivananda 1996	Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). <i>Gut</i> . 1996;39:690-7.
Shivananda 1996	Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). <i>Gut</i> . 1996;39:690-7.
SMC 2007	http://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab__Remicade__Severe_active_CD_FINAL_April_2007_for_website.pdf , dostęp online: 2017.09.18.
SMC 2011	http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remicade_Non-Submission_FINAL_September_2011_for_website.pdf , dostęp online: 2018.09.11.
SMC 2015	http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Inflectra_FINAL_November_2014_Amended_240215_for_website.pdf , dostęp online: 2018.09.11.
Stawczyk-Eder 2013	Stawczyk-Eder K. Analiza przydatności oznaczania kalprotektyny w stolcu w ocenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w zależności od lokalizacji zmian chorobowych. Rozprawa doktorska. Poznań 2013.
Stochel-Gaudyn 2015	Stochel-Gaudyn A. Ocena stężenia wybranych pierwiastków śladowych i metali ciężkich u dzieci z nowo rozpoznaną nieswoistą zapalną chorobą jelit. Praca doktorska. Kraków, 2015 rok.
Szczeklika 2016	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
Thia 2008	Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2008;103:3167-3182.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).

- WCOG 2010** D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol.* 2011 Feb;106(2):199-212.
- WHO DALY** http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/, dostęp online: 2018.09.07.
- Wiercinska-Drapalo 2005** Wiercinska-Drapalo A, Jajuszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol.* 2005 May 7;11(17):2630-3.
- Witanowska 2011** Witanowska A, Pawlik M, Rydzewska G. Wielka Intestyna. Część II. Choroba Leśniowskiego-Crohna. Wydaw: Medical Tribune Polska. Warszawa 2011.
- Ziarkowska 2007** Ziarkowska K. Psychospołeczne aspekty choroby Leśniowskiego-Crohna u człowieka dojrzałego. 2007 (niepublikowana praca). <http://equilibrio.blogi.com.pl/psychospoleczne-aspekty-choroby-lesniowskiego-crohna/>, dostęp online: 2018.09.07.
- Żurawski 2009** Żurawski J. Znaczenie diagnostyki histopatologicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna. *Nowiny Lekarskie* 2009, 78, 1, 55-59.