



Infliksymbab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, wrzesień 2018

Autorzy

[Redacted]
[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

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 17B

02-676 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska 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 PCDAI	11
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	14
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	16
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
2.8 Wybór populacji docelowej	32
3 Interwencja	33
3.1 Charakterystyka interwencji	33
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	34
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	34
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	35
3.1.4 Mechanizm działania	35
3.1.5 Przeciwwskazania	36
3.1.6 Przedawkowanie	36
3.1.7 Działania niepożądane	36
3.1.8 Kompetencje personelu	39
3.2 Status refundacyjny w Polsce	40
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla infliksymabu (Inflectra®)	40
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla infliksymabu (Inflectra®)	41
3.5 Rekomendacje refundacyjne	42
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	42
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	45
4 Technologie opcjonalne	48
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	48
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	49
5 Efekty zdrowotne	51
6 Rodzaj i jakość dowodów	53
7 Podsumowanie	54
Aneks 1. Wnioskowany program lekowy	56

Aneks 2. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	59
Spis rysunków	77
Spis tabel	78
Bibliografia	79

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 Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OB	Odczyn Bismackiego
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 dzieci. Analiza dotyczy

czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, które nie odpowiedziały 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/ChLCC, ICD-10: K 50) 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

Do niedawna uważano, że ChLC występuje tylko u młodych dorosłych, ze szczytem zachorowań pomiędzy 20. a 30. rokiem życia. Obecnie coraz częściej jest ona rozpoznawana wśród pacjentów pediatrycznych. Uważa się, że co czwarte zachorowanie rozpoczyna się w okresie dzieciństwa, a chore dzieci stanowią około 25%-40% wszystkich pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. 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), z tego w ośrodkach pediatrycznych aktualnie jest zarejestrowanych 741 pacjentów. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja dzieci w Polsce (w wieku 0-18 lat) w grudniu 2016 wynosiła 7 286 480 osób [GUS 2016]. Przy przyjęciu rozpowszechnienia choroby wynoszącego od 29 do 43 (średnio 36) przypadków na 100 000 osób, liczba dzieci z ChLC wynosiłaby około 2 623. Natomiast przy uwzględnieniu zapadalności na poziomie 0,6/100 000, liczba nowych przypadków ChLC w populacji pediatrycznej wynosiłaby 44 przypadki 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/ChLCC są: pochodne kwasu 5-aminosalicyciowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne. Leczenie farmakologiczne ChLC/ChLCC obejmuje [Szczekliki 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 29.08.2018 na dzień 1.09.2018), w przypadku dzieci, infliksymab jest obecnie refundowany w ciężkiej, czynnej postaci ChLC (wynik w skali PCDAI powyżej 50 punktów) oraz w ChLCChLC z przetokami okołoodbytowymi (niezależnie od stopnia nasilenia choroby). Wskazanie rejestracyjne preparatu Inflectra® dotyczy CChLC w stadium umiarkowanym do ciężkiego. Zgodnie z aktualnie obowiązującą punktacją w skali PCDAI, ciężka postać choroby definiowana jest jako wynik > 50 pkt., postać umiarkowanie nasilona przy zakresie 31-50 pkt., a łagodna w przedziale 10-27,5 pkt. O postaci nieaktywnej choroby mówimy gdy pacjent uzyska mniej niż 10 pkt.

Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią pediatryczni pacjenci [REDAKTOWANE], czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi infliksymab (Inflectra®);
- (C) komparatory, do których należy:
 - o 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:
 - o z zakresu skuteczności klinicznej:
 - odsetek pacjentów z remisją;
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie;
 - jakość życia;
 - odsetek pacjentów hospitalizowanych;
 - o z zakresu bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
 - zdarzenia niepożądane występujące w obrębie jelit;
 - zdarzenia niepożądane związane z infuzją infliksymabu;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
- (S) typ badań, tj.: badania randomizowane z grupą kontrolną (RTC), lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne, 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 dzieci. [REDACTED]

[REDACTED] czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

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),
- 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, Ignyś 2006].

2.2 Etiologia i patogenez

Etiologia i patogenez choroby Leśniowskiego-Crohna jest mało poznana [Szczekliak 2016, Hebzd 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 dietę – wyższa zachorowalność 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 podstępny, 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 TK i MR wykonanych techniką enterografii /enteroklizy. Czułość TK i MR w rozpoznawaniu ChLC ocenia się na ok.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 PCDAI

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, brak badalnego oporu, tkliwego brzucha, stężenia 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/m³), niedrożność lub ropień; objawy utrzymują się pomimo intensywnego leczenia; stężenie CRP znacznie zwiększone.

W przypadku populacji dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna w celu oceny stopnia aktywności choroby stosuje się wskaźnik aktywności ChLC PCDAI (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*). Aktywność choroby jest monitorowana głównie skalą PCDAI w modyfikacji Hyamsa i wsp. lub modyfikacji Ryżki i Woynarowskiego. W Tab. 1. przedstawiono arkusz obliczania PCDAI wg Hyamsa, w modyfikacji Ryżki i Woynarowskiego [Stochel-Gaudyn 2015, Więch 2014].

Postać ciężka ChLC jest rozpoznawana, gdy wynik PCDAI wynosi powyżej 50 pkt., postać umiarkowanie nasiloną przy zakresie punktów 31-50, a łagodna w przedziale 10-27,5 pkt. O postaci nieaktywnej choroby mówimy, gdy pacjent uzyska mniej niż 10 pkt. [Stochel-Gaudyn 2015].

Tab. 1. PEDIATRYCZNY WSKAŹNIK AKTYWNOŚCI CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA PCDAI.

Parametry kliniczne i laboratoryjne		Punkty
Bóle brzucha	brak	0
	stabe	5
	silne	10
Stolce (dziennie)	<2, bez krwi	0
	2-5 luźnych i ślad krwi	5
	>5 lub znaczne krwawienie	10
Samopoczucie	dobre, pełna aktywność	0
	średnie, mniejsza aktywność	5
	złe, znaczne ograniczenie aktywności	10
Stężenie hemoglobiny (g/dl)	>12	0
	10-12	2,5
	<10	5

Parametry kliniczne i laboratoryjne		Punkty
CB (mm/h)	<20	0
	20-50	2,5
	>50	5
Stężenie albumin (g/dl)	>35	0
	31-35	5
	<31	10
Wskaźnik Cole'a	>85	0
	80-85	10
	<85	20
Badanie palpacyjne brzucha	brak tkliwości i wyczuwalnych oporów	0
	nieznaczna tkliwość lub wyczuwalny guz	5
	wyraźna tkliwość i guz	10
Zmiany okołoodbyto we	brak	0
	nie wielkie, bez bolesności	5
	przetoki, bolesność lub ropień	10
Objawy pozajelitowe	brak	0
	1	5
	2 lub więcej	10

CB – odczyn Biernackiego.

Źródło: Stochel-Gaudyn 2015

PCDAI stanowi standard pomiaru aktywności ChLC w pediatrycznej populacji pacjentów, jednak powyższy wskaźnik posiada również pewne ograniczenia. Jednym z jego ograniczeń jest uwzględnienie wartości badań laboratoryjnych, co przyczynia się do obniżenia jego stopnia wykonalności, zwłaszcza w przypadku retrospektywnej analizy danych. Również w zakresie danych gromadzonych prospektywnie, PCDAI został wypełniany jedynie w przypadku 48% wszystkich wizyt, natomiast wskaźnik PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*), który nie wymaga podawania wartości badań laboratoryjnych, został wypełniony w przypadku 98% wizyt [Turner 2009]. W celu rozwiązania problemów niskiej wykonalności wskaźnika PCDAI, opublikowano jego kilka wersji [Turner 2012]:

- *abbreviated* PCDAI (abbrPCDAI) – w przypadku którego usunięto elementy odnośnie wzrostu, objawów zewnątrzwydzielniczych oraz trzy elementy dotyczące badań laboratoryjnych;
- *short* PCDAI (shPCDAI) – w przypadku którego usunięto elementy charakteryzujące się najniższą częstotliwością wypełniania w rejestrach pacjentów;
- *modified* PCDAI (modPCDAI) – bazuje na trzech elementach badań laboratoryjnych (hematokryt, szybkość sedymentacji krwinek czerwonych, poziom albumin) oraz dodatkowo uwzględnia poziom CRP;

- *weighted* PCDAI (wPCDAI) – w przypadku którego poszczególnym elementom wskaźnika przypisano matematycznie wyliczone wagi.

Punktacje uwzględnioną w przypadku wszystkich powyżej wymienionych wersji PCDAI przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Punktacja różnych wersji wskaźnika PCDAI.

Wersja PCDAI	Remisja	łagodna	Umiarkowana	Ciężka	Mała poprawa	Umiarkowana poprawa
PCDAI	<10 lub <7,5 w przypadku nieuwzględnienia elementu dotyczącego wzrostu	10-27,5	>27,5	>37,5	>12,5	>22,5
wPCDAI	<12,5	12,5-40	>40	>57,5	>17,5	>37,5
shPCDAI	<10	10-40	>25	>40	>10	>30
abbrPCDAI	<10	10-25	>15	>25	>5	>15
modPCDAI	<7,5	-	>7,5	>12,5	>2,5	>2,5

abbrPCDAI – *abbreviated PCDAI*; modPCDAI – *modified PCDAI*; PCDAI – *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*; shPCDAI – *short PCDAI*; wPCDAI – *weighted PCDAI*.

Źródło: Turner 2012

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

W przypadku pacjentów pediatrycznych, obserwuje się odmienny przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna. Początek choroby w wielu przypadkach jest mało charakterystyczny. Ponadto obserwuje się przypadki choroby z objawami bardzo dyskretnymi lub bez żadnych objawów ze strony przewodu pokarmowego. Powyżej opisane sytuacje, niejednokrotnie przyczyniają się do opóźnienia prawidłowego rozpoznania i leczenia ChLC [Ignyś 2006, Müller 2003].

Do najbardziej charakterystycznych symptomów ChLC zalicza się [Ignyś 2006, Triantafillidis 2000]:

- bóle brzucha;
- przewlekłą biegunkę z domieszką śluzu i/lub krwi;
- utratę tknienia przyczyniającą się do spadku masy ciała oraz osłabienia organizmu;
- niewyjaśnione stany gorączkowe;
- nawracające owrzodzenia jamy ustnej.

Choroba Leśniowskiego-Crohna może również rozpocząć się nagłym epizodem bólowym brzucha, który często kończy się zabiegiem chirurgicznym.

Choroba Leśniowskiego-Crohna ma u swego podłoża ogólnoustrojowe zaburzenia hemostazy, w związku z czym szacuje się, że 25%-35% dzieci z rozpoznaną ChLC rozwija objawy spoza przewodu pokarmowego [Ignyś 2006, Leichtner 1996]. Do najczęstszych objawów pozajelitowych zalicza się: opóźnienie wzrastania i dojrzewania kośćca, bóle stawów i ich obrzęki, zmiany w narządzie wzroku, zmiany skórne w postaci rumienia guzowatego. Bardzo rzadko natomiast opisywane jest tworzenie się kamieni w pęcherzyku żółciowym i nerkach oraz objawy niedoborowe w postaci niskiej masy ciała u dzieci z nowo rozpoznaną chorobą [Ignyś 2006, Ignyś 2004].

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 międzypęłkowe oraz znaczne zwężenie światła jelita z objawami niepełnej niedrożności [Szczeklik 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) [Szczeklik 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]. Śmiertelność w populacji dzieci z chorobami zapalnymi jelit (w tym z ChLC) wynosi około 0,83% i nie różni się od danych dla populacji ogólnej [Peneau 2013].

Jako schorzenie przewlekłe, ChLC stanowi poważny problem zarówno dla pacjentów, jak i najbliższego otoczenia. Fakt, iż ChLC jest w dalszym ciągu nieuleczalna, 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, a w konsekwencji powodując niższą jakość życia [Bąk 2015].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Do niedawna uważano, że ChLC występuje tylko u młodych dorosłych, ze szczytem zachorowań pomiędzy 20. a 30. rokiem życia. Obecnie coraz częściej jest ona rozpoznawana wśród pacjentów pediatrycznych. Uważa się, że co czwarte zachorowanie rozpoczyna się w okresie dzieciństwa, a chore dzieci stanowią około 25%-40% wszystkich pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit [Ignaś 2006].

Częstość występowania choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci wzrosła w zakresie od 2,5 do 11,4 na 100 000 przypadków (dane ogólne dla całego świata) [Benchimol 2011]. W Stanach Zjednoczonych częstość jej występowania w populacji dziecięcej ocenia się na 3,5/100 000 [Hyams 1996]. Badanie przeprowadzone w populacji dzieci ze Szkocji wykazało, że zapadalność na ChLC wzrosła z 0,46/100 000/rok w 1971 roku do 2,26 w 1983 i 2,97 w 1988 roku [Ferguson 1997]. Nie zaobserwowano różnic w zapadalności ze względu na płeć [Molodecky 2012].

W przypadku populacji pediatrycznej, badanie przeprowadzone wśród pacjentów w Szkocji wykazało, że rozpowszechnienie ChLC wynosi 29/100 000, natomiast badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii: 43/100 000 [Kappelman 2007, Ludvigsson 2017]. Obserwuje się, że rozpowszechnienie choroby Leśniowskiego-Crohna jest wyższe w krajach rozwiniętych oraz krajach położonych na północy Europy [Shivananda 1996].

Badania przeprowadzone przez Iwańczaka i wsp. [Iгнаś 2006, Iwańczak 2002] w latach 1998-2000 na terenie województwa dolnośląskiego i opolskiego wykazały zachorowalność na ChLC na poziomie 0,38/100 000 mieszkańców w wieku 0-19 lat. Zaś najnowsze, 2-letnie, prospektywne badanie epidemiologiczne dotyczące częstości występowania tej choroby wśród populacji dziecięcej na terenie całej Polski ujawniło, że ChLC występuje u 0,6/100 000 dzieci w wieku 0-18 lat [Karolewska-Bochenek 2009].

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), z tego w ośrodkach pediatrycznych, aktualnie jest zarejestrowanych 741 pacjentów.

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja dzieci w Polsce (w wieku 0-18 lat) w grudniu 2016 wynosiła 7 286 480 osób [GUS 2016]. Przy przyjęciu rozpowszechnienia choroby wynoszącego od 29 do 43 (średnio 36) przypadków na 100 000 osób, liczba dzieci z ChLC wynosiłaby około 2 623. Natomiast przy uwzględnieniu zapadalności na poziomie 0,6/100 000, liczba nowych przypadków ChLC w populacji pediatrycznej wynosiłaby 44 przypadki rocznie – patrz Tab. 3.

Tab. 3. Epidemiologia ChLC w pediatrycznej populacji w Polsce.

Parametr	Liczba ludności w Polsce w wieku 0-18 lat	Dane literaturowe	Liczba pacjentów z ChLC	Źródło
Zapadalność	7 286 480	0,6/100 000	44	Karolewska-Bochenek 2009

Parametr	Liczba ludności w Polsce w wieku 0-18 lat	Dane literaturowe	Liczba pacjentów z ChLC	Źródło
Chorobowość		brak danych specyficznych dla populacji polskiej, przyjęto chorobowość na poziomie 29-43/100 000 (dane dla Wielkiej Brytanii i Szkocji)	2 623	Kappelman 2007, Ludvigsson 2017

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 [Szczekliki 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, hipoałbuminemii 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]:

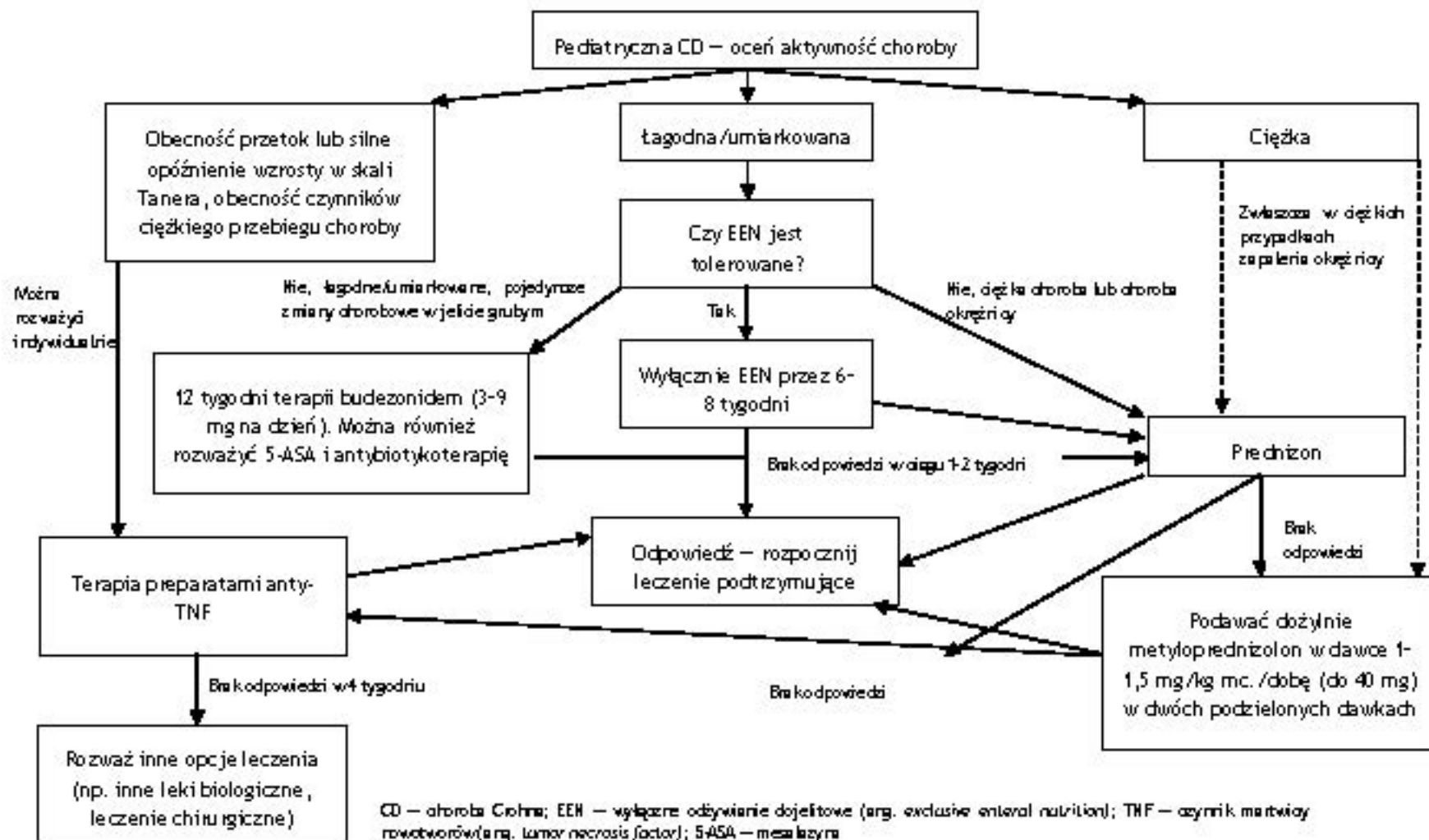
- leczenie przeciwzapalne:
 - o glikokortykosteroidy – hamują wczesną i późną fazę procesu zapalnego, są lekami przeciwzapalnymi i stosowanymi w celu indukcji remisji niezależnie od lokalizacji zmian chorobowych; najczęściej stosowanymi preparatami z tej grupy są prednizon, hydrokortyzon i metylprednizolon; 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 ChLCChLC; wykazano skuteczność cyklosporyny w indukcji remisji aktywnej postaci ChLCChLC; 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 m.c., w schemacie 0-2-6 tygodni; w wyniku leczenia zwykle następuje szybkie ustąpienie objawów klinicznych i wygojenie błony śluzowej;

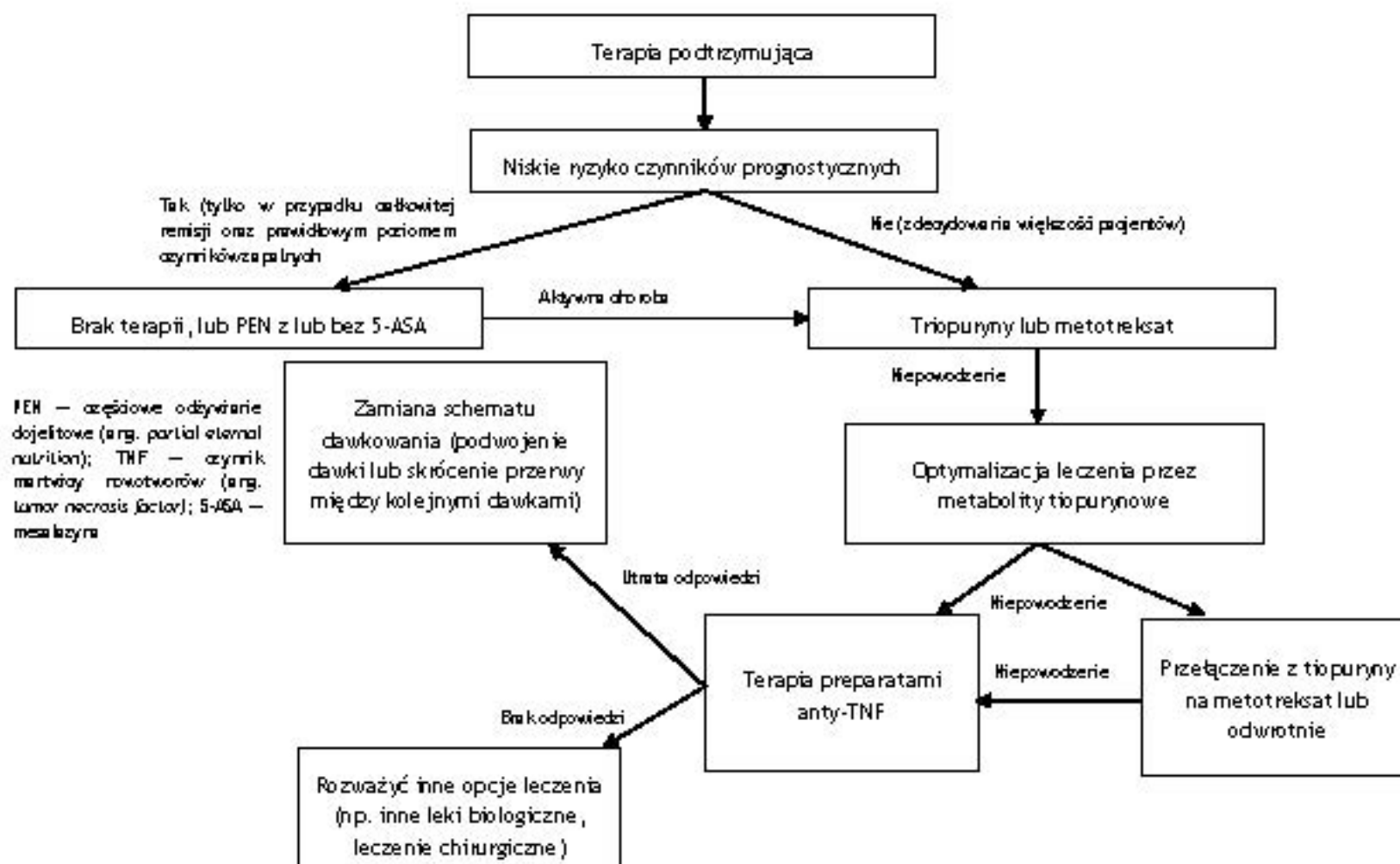
- o adalimumab – jest pierwszym całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF- α ; dodatkowym działaniem jest indukcja apoptozy monocytów i hamowanie aktywacji czynników adhezyjnych; wskazania obejmują: ChLC o średniej i dużej aktywności u pacjentów, u których glikokortykosteroidy 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 zwalczaniu 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.

Na Rys. 1. oraz Rys. 2. przedstawiono schemat postępowania terapeutycznego w przypadku leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci [ECCO/ESPGHAN 2014].

Rys. 1. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci – faza indukcji.



Rys. 2. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci – faza podtrzymania.



2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci (wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.09.2018, poszukiwano przede wszystkim wytycznych, w których poruszano kwestie związane z ChLC u dzieci, tj. w niniejszym przeglądzie nie uwzględniono wytycznych odnoszących się jedynie do leczenia ChLC u dorosłych czy też wytycznych, w których nie sprecyzowano, jakiej grupy pacjentów dotyczą):

- wytyczne *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) i *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) z 2014 roku [ECCO/ESPGHAN 2014];
- wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z 2012 roku, data ostatniej aktualizacji: maj 2016 [NICE 2012];
- wytyczne *Canadian Association of Gastroenterology* (CAG) z 2009 roku [CAG 2009];
- wytyczne *British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (BSPGHAN) z 2008 roku [BSPGHAN 2008];
- wytyczne *Japanese Society for Pediatric Gastroenterology* (JSPG) z 2006 roku [JSPG 2006].

Podsumowując, w toku poszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, zidentyfikowano trzy dokumenty (ECCO/ESPGHAN, BSPGHAN, JSPG), które dotyczyły jedynie populacji pediatrycznej oraz dwa dokumenty, które zawierały ogólne zalecenia skierowane zarówno do dzieci, jak i dorosłych (NICE, CAG). We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych rekomendowano stosowanie infliksymabu w populacji pacjentów, którzy nie zareagowali na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulujące i podstawowe leczenie dietetyczne. Na schemacie (przedstawionym w wytycznych ECCO/ESPGHAN) dotyczącym leczenia dzieci z ChLC, pacjentom z **łagodną - umiarkowaną** postacią ChLC, po nieskuteczności terapii glikokortykosteroidami rekomendowano terapię inhibitorami TNF- α .

Tab. 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ECCO/ESPGHAN 2014 (Europa)	<p>W wytycznych przedstawiono następujące zalecenia (wszystkie zalecenia zostały przegłosowane i zaakceptowane gdy osiągnięto porozumienia na poziomie co najmniej 80%):</p> <p>Żywnienie dojelitowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyłączone odżywianie dojelitowe zalecane jest jako 1 linia leczenia w celu wywołania remisji u dzieci z aktywną postacią ChLC (porozumienie: 98%); • częściowe żywienie dojelitowe nie powinno być stosowane w celu wywołania indukcji/remisji (porozumienie: 100%); <p>Kortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doustne kortykosteroidy są zalecane do indukcji remisji u dzieci z umiarkowaną i ciężką aktywną postacią ChLC, jeśli terapia żywieniowa nie stanowi właściwej opcji terapeutycznej (porozumienie: 96%); • w łagodnej do umiarkowanej krętniczko-kątniczej ChLCChLC może być stosowany budezonid, jako alternatywa dla kortykosteroidów w indukcji remisji (porozumienie: 96%); • kortykosteroidy nie powinny być stosowane, jako leczenie podtrzymujące (porozumienie: 100%); <p>Antybiotykoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotyki, takie jak metronidazol i cyprofloksacyna, zaleca się w leczeniu choroby z przetokami odcbytu (porozumienie: 80%); • w poważniejszym stadium choroby odcbytu z przetokami, antybiotyki powinny być stosowane jako uzupełnienie leczenia (porozumienie: 88%); <p>Tiopuryny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiopuryny (aza tiopryna lub 6-merkaptopryna) są zalecane, jako niesteroidowa opcja utrzymania remisji u dzieci z ryzykiem niekorzystnego przebiegu choroby (porozumienie: 96%); • tiopuryny w monoterapii nie są rekomendowane, jako leczenie indukujące (porozumienie: 100%); <p>Metotreksat:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • metotreksat jest rekomendowany, jako jedna z niesteroidowych opcji utrzymania remisji u dzieci z ryzykiem niekorzystnego przebiegu choroby (porozumienie: 96%); • metotreksat może być stosowany, jako podstawowe leczenie podtrzymujące lub w przypadku niepowodzenia leczenia tiopuryną (po rozumieniu: 92%); <p>Aminosalicylany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-ASA mogą być stosowane do indukcji remisji u dzieci z łagodnym zapaleniem okrężnicy (po rozumieniu: 88%); <p>Inhibitory TNF-α:</p> <ul style="list-style-type: none"> • są zalecane w celu indukcji i utrzymania remisji u dzieci z przewlekłą aktywną postacią ChLC, mimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (porozumienie: 100%); • są zalecane w celu indukcji remisji u dzieci z aktywną chorobą oporną na leczenie steroidami (porozumienie: 100%); • są zalecane, jako leczenie podstawowe w celu indukcji remisji oraz jako terapia podtrzymująca u dzieci z aktywną chorobą odbytu połączoną z przetokami (w połączeniu z odpowiednią interwencją chirurgiczną, po rozumieniu: 84%); • regularnie zaplanowane i nie epizodyczne leczenie inhibitorami TNF powinno być stosowane w celu utrzymania remisji u pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne po zastosowaniu leków z wyżej wymienionej grupy (porozumienie: 100%); <p>Skuteczność infliksymabu w wytycznych ECCO/ESPGHAN omówiono na podstawie badań, które zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z średnio-ciężką postacią ChLC (m.in. badanie REACH).</p> <p>Na schemacie (przedstawionym w wytycznych) dotyczącym leczenia dzieci z ChLC, pacjenci z łagodną-umiarkowaną postacią ChLC, po nieskuteczności terapii glikokortykosteroidami powinni otrzymać terapię inhibitorami TNF-α.</p>
NICE 2012 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne rekomendują (wszystkie rekomendacje przedstawione w wytycznych odnoszą się łącznie do pacjentów dorosłych i dzieci):</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 zaostreniem 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 po jedynego 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 merkaptopuryny 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, którzy nie odpowiedzieli na leczenie konwencjonalne (w tym kortykosteroidy, immunomodulatory i podstawowa terapia żywieniowa), lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być wyryfkowana co najmniej raz na 12 miesięcy; • leczenie infliksymabem lub adalimumabem powinny 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 (na przykład 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 budesonid 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 zachowanie we wczesnym wieku, choroby odbytu, stosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu objawów i ciężkie objawy choroby). Należy rozważyć metotreksat w celu utrzymania remisji tylko u osób, u których metotreksat jest potrzebny do wywołania remisji, lub 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 budesonidu w celu utrzymania remisji.
CAG 2009 (Kanada)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w ChLC u dzieci i dojrzałych.</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 zwężająca 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 zwężającą 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 zwężającą 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>

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Inhibitory TNF mogą być stosowane u hospitalizowanych chorych ze zwięzającą lub przetokową postacią choroby, w których 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> <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 • wzrost dawki leku do 10 mg/kg. <p>Rekomendacja poziom: umiarkowany.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • podczas terapii podtrzymujące jadalimumabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się cotygodniowe dawkowanie leku. Rekomendacja poziom: wysoki; • podczas terapii podtrzymujące jadalimumabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się podanie dodatkowej dawki. Rekomendacja poziom: bardzo niski; • podczas terapii podtrzymujące jadalimumabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi 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 (około odbytniczego 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 na rządy 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.
BSPGHAN 2008 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczą zasad postępowania w chorobach zapalnych jelit u dzieci. Przedstawiono wytyczne odnoszące się do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Indukowanie remisji i leczenie nawrotu choroby</p> <p>Wybór leczenia w większości przypadków powinien mieć miejsce pomiędzy wyłącznie enteralnym żywieniem lub doustnymi glikokortykosteroidami. Nie są dostępne wystarczające dowody na rekomendowanie innych środków poza badaniami klinicznymi lub w specjalistycznych ośrodkach. Niektóre ośrodki medyczne podają azatioprynę w momencie zdiagnozowania choroby dla osób z postacią ciężką. Azatiopryna zapobiega nawrotom choroby, ale nie jest w pełni skuteczna, gdy podawana jest krócej niż 3 miesiące.</p> <p>Wyłącznie enteralne żywienie jest skuteczną pierwszą linią terapii dla małych i dużych zmian w jelitach, indukuje remisję w 60 - 80% przypadków.</p> <p>Kortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prednizolon jest skuteczną pierwszą linią terapii dla małych i dużych zmian chorobowych; leczenie pełną dawką powinno trwać 2-4 tygodnie do momentu osiągnięcia remisji (z monitorowaniem przynajmniej co 2 tygodnie, do momentu osiągnięcia remisji), a następnie powinno się stopniowo redukować dawkę co 4-8 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie; • należy zapewnić właściwą podaż wapnia i witaminy D, a gdy jest to niewystarczające - wprowadzić suplementację; • w przypadku wystąpienia zapalenia żołądka należy rozważyć podanie inhibitorów pompy protonowej dla zniwelowania nadkwasoty.

Inne metody terapii w indukcji

- antybiotyki: metronidazol ± cyprofloksacyna w przypadku zmian okołoodbytniczych;
- aminosalicylany w dużych dawkach (mesalazyną lub sulfasalazyną mogą być skuteczne w lekkiej postaci choroby). Mesalazyna podawana miejscowo jest efektywna w zmianach lekkiego stopnia do umiarkowanego w zapaleniu jelit po lewej stronie. Niezbędne jest regularne badanie funkcji nerek i wątroby;
- budesonid jest mniej efektywny niż prednizolon w pierwszej linii terapii dla ograniczonych zmian krętniczo-kątniczych, ale wykazuje mniej efektów ubocznych;
- dożylny steroidy u dzieci z chorobą o silnym nasileniu: hydrokortyzon lub metyloprednizolon;
- zaleca się natychmiastowe wprowadzenie terapii azatiopryną (po zbadaniu poziomu TPMT) dla osób z chorobą o silnym nasileniu;
- leczenie chirurgiczne - w przypadku wystąpienia komplikacji (ropień/przetoka);
- leczenie enteralne – może być konieczne, jako wspomaganie odżywiania dla pacjentów z postacią ostrą choroby z komplikacjami.

Choroba nawracająca lub nieodpowiadająca na leczenie

U pacjentów, u których nie powiodła się standardowa terapia indukująca steroidami w wysokich dawkach w indukowaniu remisji lub u których podczas kolejnego nawrotu choroby została ona zdiagnozowana jako nieodpowiadająca na leczenie (definiowana także jako aktywna choroba pomimo właściwych dawek steroidów i właściwego czasu trwania terapii) powinno rozważyć się leczenie immunomodulujące, jeżeli leczenie chirurgiczne nie może być pilnie wykonane.

- azatiopryna lub 6-merkaptopuryna po sprawdzeniu poziomu TPMT;
- metotreksat – remisja osiągana jest zazwyczaj w czasie 4 tygodniowej terapii, jednakże dalsza poprawa może nastąpić w czasie 16 tygodni;
- infliksymab – może być skuteczny u pacjentów, którzy są oporni lub nie tolerują steroidów w połączeniu z lekami immunomodulującymi i u których niemożliwe jest leczenie chirurgiczne;
- leczenie chirurgiczne powinno być rozważone u osób z chorobą ograniczoną do lokalizacji krętniczo-kątniczej, zwężeniami i przetokami i dla osób, u których nie powiodło się leczenie farmakologiczne.

Choroba o innym umiejscowieniu

- jama ustna – leczenie poprzez wyłączenie żywienia enteralnego, steroidy podawane miejscowo i na zmiany chorobowe. Na oporną postać choroby można rozważyć azatioprynę, infliksymab i talidomid;
- żółtek i dwunastnica – inhibitory pompy protonowej wraz ze standardową terapią mogą redukować objawy;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • przetoki i zmiany okołoodbytnicze: metronidazol przez przynajmniej 6 tygodni i ciprofloksacyna są właściwą opcją w przypadku nieskomplikowanych zmian okołoodbytniczych. Azatiopryna lub 6-merkaptopuryna mogą być skutecznym leczeniem przetok okołoodbytniczych i jelitowo-skórnym, ale mają opóźnione działanie. Infliksymab także może być skuteczny w leczeniu przetok okołoodbytniczych i jelitowo-skórnym, ale jego zastosowanie powinno być ograniczone do pacjentów opornych na inne metody; • leczenie chirurgiczne – drenaż ropnia, usuwanie przetok, umieszczenie setona może być odpowiednie przed leczeniem infliksymabem. <p>Podtrzymanie remisji</p> <p>Nie zaleca się stosowania sterydów u pacjentów w okresie remisji, dla pacjentów steroidozależnych należy podjąć działania w celu odnalezienia innego efektywnego leczenia.</p> <p>Podanie azatiopryny lub 6-merkaptopuryny powinno być rozpoczęte jako terapia podtrzymująca w przypadku nawrotów w okresach krótszych niż co 6 miesięcy, 2 lub więcej razy na rok po początkowym sukcesie terapii i u wszystkich pacjentów steroidozależnych. Terapia azatiopryną nie powinna być przerywana w okresie pokwitania i/lub edukacji i powinna być kontynuowana do czasu przejęcia dziecka przez lekarza pierwszego kontaktu dla osób do rostych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat, jeżeli azatiopryna lub 6-merkaptopuryna są nieefektywne lub słabo tolerowane, w połączeniu z kwasem foliowym po każdej dawce celem zmniejszenia efektów ubocznych; • żywienie enteralne terapia suplementacyjna może zmniejszyć ryzyko nawrotów i poprawić wzrost i stan odżywienia; • 5-ASA, mesalazyna – mała rola w podtrzymaniu remisji, ale mogą dawać ograniczone korzyści w podawaniu w dużych dawkach w przypadku choroby o łagodnej postaci; • infliksymab – jeżeli remisja jest indukowana infliksymabem, terapia podtrzymująca infliksymabem może być konieczna. Może istnieć konieczność zwiększenia dawki w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie, a gdy okaże się to skuteczne – powinno powrócić się do niższej dawki; • inne terapie anty-TNF – u pacjentów początkowo odpowiadających na infliksymab, którzy przestali odpowiadać lub tolerować tę terapię, należy rozważyć alternatywne leki anty-TNF np. adalimumab. Przed rozpoczęciem II linii terapii należy przeprowadzić badanie endoskopowe i radiologiczne, jeśli to niezbędne; • inne leki.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
JSPG 2006 (Japonia)	<p>W wytycznych JSPG przedstawiono następujące rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w celu uzyskania indukcji bądź w ramach terapii podtrzymującej można zastosować mesalazynę (40-60 mg/kg/dzień) lub salazosulfapirydynę (60-100 mg/kg/dzień); • całkowite żywienie poza jelitowe jest wskazane pacjentom z ciężką postacią ChLC i powinno być podawane co najmniej przez 4 tygodnie; • pacjenci z wysoką gończką oraz stanem zapalnym, potwierdzonym za pomocą testów laboratoryjnych, powinni zostać poddani badaniu ultrasonografii lub tomografii komputerowej w celu wykluczenia obecności ropnia. Metronidazol i syprofuroksacyna są antybiotykami najczęściej stosowanymi w leczeniu przetok okołoodbytniczych; • kortykosteroidy są wskazane pacjentom, którzy nie odpowiedzieli na całkowite żywienie poza jelitowe stosowane przez 1 tydzień lub u pacjentów, którzy mają zajęte inne organy poza jelitami. Wysokie dawki kortykosteroidów powinny być stosowane przez pierwsze 2 tygodnie, do momentu osiągnięcia poprawy klinicznej, a następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę stosowanych kortykosteroidów; • azatiopryna lub 6-merkaptopuryna są wskazane pacjentom, którzy są odporni na kortykosteroidy. Średni czas odpowiedzi na leczenie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną wynosi od 3 do 4 miesięcy; • leczenie chirurgiczne wskazane jest pacjentom, u których występują inne powikłania pozajelitowe, którzy nie odpowiedzieli na całkowite żywienie poza jelitowe lub u pacjentów z nawrotem wkrótce po odstawieniu całkowitego żywienia pozajelitowego; • infliksymab wskazany jest pacjentom z ciężką postacią choroby, u których nie wystąpiła reakcja na konwencjonalne leczenie oraz u pacjentów z objawami przetoki jelitowej bądź przetoki okołoodbytniczej.

BSPGHAN – *British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*; CAG – *Canadian Association of Gastroenterology*; ChLC – choroba Leśniowskiego-Crohna; ECCO – *European Crohn's and Colitis Organisation*; ESPGHAN – *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*; i.s. – wstrzyknięcie podskórne; i.v. – infuzja dożylna; JSPG – *Japanese Society for Pediatric Gastroenterology*; MTX – metotreksat; NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*; NYHA – *New York Heart Association*; TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*); 5-ASA – mesalazyna.

2.8 Wybór populacji docelowej

[REDACTED]

[REDACTED] Szacowanie liczebność populacji docelowej jest obarczone dużym marginesem błędu ze względu na brak dostępnych statystyk epidemiologicznych dotyczących tej populacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3 Interwencja

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

Infliksymab (Inflixtra®) w leczeniu pediatrycznej 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. 5. podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Inflectra].

Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka, 5909991078881
Kod ATC	L04AB02
Substancja czynna	infliksymab
Wnioskowane wskazanie	[Redacted]
Dawkowanie	5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia.
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α – <i>tumor necrosis factor</i>) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 6. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 6 . 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. • Choroba Crohna u dzieci i młodzieży – produkt leczniczy Inflectra jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym. • Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych. • Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży. • Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. • Łuszczycowe zapalenie stawów. • Łuszczycyca.
Status leku sierocego	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;
- **choroba Crohna u dzieci i młodzieży** – produkt leczniczy Inflectra jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do

takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym;

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży;
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- łuszczyca.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży (6 do 17 lat)

Dawkowanie: 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg m.c. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni.

Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia.

Niektórzy pacjenci mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać korzyści kliniczne, podczas gdy u innych mogą wystarczyć dłuższe przerwy. U pacjentów, u których odstęp między dawkami skrócono do mniej niż 8 tygodni, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe. W przypadku osób, u których po zmianie odstępu między dawkami nie wykazano żadnych oznak wskazujących na dodatkowe korzyści terapeutyczne, należy starannie rozważyć możliwość kontynuowania terapii według schematu ze skróconym odstępem. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Inflextra u dzieci z chorobą Crohna w wieku poniżej 6 lat.

3.1.4 Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α w różnorodnych testach biologicznych in vitro. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF α . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby, umożliwiał gojenie uszkodzonych stawów. In vivo, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF α . Zwiększone stężenie TNF α oznaczane w stawach pacjentów chorych na RZS korelowało z większą aktywnością choroby. W RZS leczenie infliksymabem zmniejszało naciek komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu infliksymabem występowało u pacjentów zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP - C-reactive protein) w surowicy, oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów

z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wyjściowo obniżonym stężeniem hemoglobiny, w porównaniu do wyników wyjściowych. Ponadto po stymulacji mitogennej in vitro nie wykazywano znacznego spadku ilościowego limfocytów krwi obwodowej ani reakcji rozrostowej w porównaniu z komórkami nieleczonych pacjentów. U pacjentów z łuszczycą leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie zapalenia naskórka i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych. W łuszczycowym zapaleniu stawów krótkotrwałe leczenie infliksymabem zmniejsza liczbę komórek T i naczyń krwionośnych w błonie maziowej i skórnych zmianach łuszczycowych.

3.1.5 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Inflectra®:

- pacjenci z nadwrażliwością na infliksymab 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 m.c. nie powodowało objawów toksycznych.

3.1.7 Działania niepożądane

W Tab. 7 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), 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. 7. 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)
Często	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień)
Niezbyt często	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza)

Częstość występowania	Działania niepożądane
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 zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Rzadko	Chłoniak, chłoniak nieziarniczy, 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 Merkel
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
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego
Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowicza
Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja, bezsenność
Niezbyt często	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, niewowocność
Rzadko	Apatia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedowidzenie, parestezja
Niezbyt często	Napad padaczkowy, neuropatia

Częstość występowania	Działania niepożądane
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 okołoczdolowy, 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 zachorowania 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, płaski 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)
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

Częstość występowania	Działania niepożądane
Niezbyt często	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego
Rzadko	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką
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, tęskienie
Niezbyt często	Wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, tojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry
Rzadko	Martwica toksyczno-rozpryskowa naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czerniak
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 dopełniacza

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 29 sierpnia 2018 roku na dzień 1 września 2018 roku, infliksymab (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 m łodzięrczego 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).

W przypadku leczenia pacjentów z ChLCChLC, infliksymab jest obecnie refundowany w ciężkiej, czynnej postaci ChLCChLC [wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów (w przypadku dorosłych pacjentów), wynik w skali PCDAI \geq 51 punktów (w przypadku dzieci)] oraz w ChLCChLC z przetokami okołoodbytowym i (niezależnie od stopnia nasilenia choroby). Wskazanie rejestracyjne Inflectry® dotyczy ChLOChLC w stadium umiarkowanym do ciężkiego.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla infliksymabu (Inflectra®)

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [redacted] pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [redacted] przy utrzymaniu dotychczasowego poziomu finansowania, tj. w ramach programu lekowego.

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 ChLCChLC, refundowany jest w ramach programu lekowego B.32., w związku z czym wydawany jest pacjentom bezpłatnie (refundacja 100%).

Tab. 8 . Wnioskowane ceny dla preparatu Inflectra®.

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

Kategoria	Inflectra® proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka, EAN: 5909991078881
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	
Koszt NFZ (PLN)	

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 9. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 9. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

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

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Inflectra® (infliksymab) ze środków publicznych [redacted] czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, które nie odpowiedziały 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] pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [redacted] przy utrzymaniu dotychczasowego poziomu finansowania.

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. Wcześniejsze stanowisko Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące zastosowania leku Inflectra® oraz innych preparatów infliksymabu w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii choroby Leśniowskiego-Crohna.

Krit data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opróżnienie /RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2015 z dnia 18.12.2015 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 102/2015 z dnia 23.12.2015 r.</p>	<p>Terapia podtrzymująca w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów z leżeniem podtrzymującym infliksymabem, u których w ciągu 12 miesięcy terapii nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię.</p>	<p>Stanowisko: Rada uzaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymab) w wskazaniu: terapia podtrzymująca w leczeniu CHC w populacji pacjentów z leżeniem podtrzymującym infliksymabem, u których w ciągu 12 miesięcy terapii nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (CHC) (ICD-10 K50)”, z poziomu odpłatności dla pacjenta bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: 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 nieprzejrzystość 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 sformułowane, co może prowadzić do stosowania leczenia u pacjentów, którzy nie odniosą korzyści z kontynuowania terapii.</p> <p>Jednocześnie Prezes widzi potrzebę kontynuacji skutecznej terapii, w przypadku pogorszenia się stanu chorego, związku z nieskutecznością zastosowania innego leczenia podtrzymującego, co jednak powinno odbyć się w ramach ponownej kwalifikacji do programu już istniejącego, obejmującego 12 mies. terapii.</p>

Rok i data wydania	Wskazanie	Ilość/Sta nowitsko/Optima RI/RP	Rekomendacje Prezesa AOTAW/AOTAA T
		<p>RF uznała, że kontynuacja leczenia hamującego aktywność choroby jest w pełni uzasadniona po uzyskaniu remisji klinicznej, a odstawienie skutecznego leku po okresie 12 miesięcy jest nieetyczne. Kontynuacja leczenia po upływie 12 miesięcy jest nieefektywna kosztowo względem leczenia trwającego 12 miesięcy, dlatego RF rekomendowała obniżenie ceny leku lub zaproponowanie bardziej korzystnego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>	
<p>Stażowitsko Rady Przejrzystości nr 162/2015 z dnia 18.12.2015 r. Rekomendacja Prezesa AOTAA T nr 101/2015 z dnia 18.12.2015 r.</p>	<p>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna - terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesięcy leczenia.</p>	<p>Stażowitsko: RF uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remsimba (inflixymab) w wskazaniu: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna - terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesięcy leczenia w ramach programu lekowego Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (CHLC) (ICD-10 K50) w ramach istniejącej grupy limitowej wydawanego pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Zasadnicze sta nowitsko: RF postuluje utrzymanie częstotliwości monitorowania leczenia podtrzymującego do 8 tygodni. Przedstawioną propozycję instrumentu dzielenia ryzyka Rada uważa za niewystarczającą. RF uważa, że powinien istnieć jeden wspólny program lekowy dla preparatów inflixymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.</p>	<p>Stażowitsko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsimba (inflixymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (CHLC) (ICD-10 K50)”, z poziomu odpłatności dla pacjenta bezpłatnie.</p> <p>Zasadnicze sta nowitsko: Analiza ekonomiczna wykazała, iż stosowanie leku Remsimba w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce aktualnie stosowanego przez rok jest terapią dominującą (tańszą i skuteczniejszą) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.</p> <p>Analiza na analizie w stosunku do inflixymabu stosowanego przez rok wykazała, że oceniana technologia jest wysoce nieefektywna kosztowo. Jedynym, z powodu licznych ograniczeń realizacji, jej wyróżnień nie można uznać za w pełni przydatne.</p> <p>Analiza wpływu na budżet nie przedstawia w sposób jednoznaczny korzyści budżetowe uwagi na brak uwzględnienia pacjentów przechodzących na kolejny rok terapii w ramach proponowanego programu. Przy uwzględnieniu tej populacji pacjentów zmienia się wnioskowanie z analizy.</p> <p>Przedstawione dowody naukowe ograniczone dla wnioskowania o skuteczność wydłużonej terapii inflixymabem z 12 miesięcy (zgodnie z realizowanym aktualnie programem lekowym) do 24 miesięcy (zgodnie z propozycją wnioskodawcy), głównie z powodu braku możliwości porównania (bezpośredniego lub pośredniego) terapii prowadzonej przez 1 rok vs 2 lata.</p> <p>Zasadniczą według opisu programu lekowego jest fakt, że kryteria odpowiedzi na leczenie nie zostały jasno sformalizowane, co może prowadzić do stosowania leczenia u pacjentów, którzy nie odniosą korzyści z kontynuowania terapii.</p>

Krit data wydania	Wskazanie	Ilość/Stanowisko/Opienia RI/RP	Rekomendacje Prezesa AOTAW/AOTAA T
			<p>Jednocześnie Prezes widzi potrzebę kontynuacji skutecznej terapii, w przypadku pogorszenia się stanu chorego, związku tego z nieskutecznością zastosowania innego leczenia podtrzymującego, o ile jednak powtórnie odbył się w ramach ponownej kwalifikacji do programu już istniejącego, obejmującego 12 mies. terapii.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2012 z dnia 29.10.2012 r. Rekomendacja Prezesa AOTAA T nr 85/2012 z dnia 29.10.2012 r.</p>	<p>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”. Izasadnienie stanowiska: Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności w populacji do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Terapia infliksymabem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanых (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu. Jest to technologia kosztowna dla płatnika publicznego, ale zdaniem Rady Przejrzystości, refundacja jest uzasadniona gdyż zwiększa dostępność skutecznej terapii leczenia dzieci i dorosłych chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji, 1 fiolek, EAN 5909990900114 w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”. Izasadnienie stanowiska: Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) w leczeniu średniej i ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) w ramach modyfikowanego programu lekowego. Aktualnie funkcjonujący program został rozszerzony o dorosłych pacjentów z umiarkowaną, czynną postacią ChLC oraz, dzieci od 6 roku życia, z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub ChLC z przetokami okołobdyltowymi. Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności pozwalającą opóźnić terapię biologiczną leczenia ChLC. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne.</p>

ChLC – choroba Leśniowskiego-Crohna; RK - Rada Konsultacyjna; RP – Rada Przejrzystości.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla infliksymabu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 13.07.2018):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmgnhs.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/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla infliksymabu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2010	Ciężka i czynna choroba Leśniowskiego-Crohna w populacji dzieci od 6 do 17 lat. Infliksymab w swoim licencjonowanym wskazaniu jest rekomendowany dla chorych, u których nie było odpowiedzi na konwencjonalną terapię (obejmującą leczenie immunosupresyjne, kortykosteroidami, podstawową terapię żywieniową) lub u których występowały przeciwwskazania do jej stosowania.	Rekomendacja pozytywna dla infliksymabu. Leczenie powinno być wprowadzone przez klinicystów posiadających doświadczenie w stosowaniu terapii inhibitorami TNF i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Ocena potrzeby dalszego leczenia powinna być zrewidowana po 12 miesiącach terapii. Infliksymab i adalimumab nie powinny być różnicowane ze względu na skuteczność.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2008	Ciężka i czynna choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjentów pediatrycznych (6-17 lat), którzy nie odpowiadają na konwencjonalne leczenie kortykosteroidami, immunomodulatorami i podstawową terapią żywieniową bądź występują przeciwwskazania do zastosowania wyżej wymienionych terapii.	Rekomendacja pozytywna dla biorównoważnego infliksymabu Remicade [®] . Stosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo powiązane jest z wysokimi wskaźnikami remisji. Producent nie przedstawił wystarczającej analizy ekonomicznej.
AWMSG 2014	Choroba Leśniowskiego-Crohna we wszystkich zaleceniach	Infliksymab (Inflixtra [®]) jest zalecany jako terapia do użytku w ograniczonym zakresie w ramach NHS Wales. Infliksymab (Inflixtra [®]) powinien być przepisywany w ramach dozwolonych wskazań zgodnie z wytycznymi NICE lub AWMSG dotyczącymi produktu referencyjnego Remicade [®] (infliksymab).
NCPE 2013	Wszystkie wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Inflectra [®]	NCPE zarekomendował objęcie refundacją leku Inflectra [®] bez konieczności wykonania pełnej oceny farmakoekonomicznej.
HAS 2016	Wszystkie wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Inflectra [®] , w tym chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci	HAS zarekomendowało włączenie produktu leczniczego Inflectra [®] na liście refundacyjnej jako bioodpowiednika infliksymabu Remicade [®] . Zarezerwowano go do użytku szpitalnego.
PBAC 2015	Takie same wskazania jak dla Remicade [®] , w tym ciężkiej i upośledzonej chorobie Leśniowskiego-Crohna	PBAC zarekomendował umieszczenie Inflectra [®] na liście refundacyjnej jako leku biorównoważnego dla infliksymabu Remicade [®] z takimi samymi wskazaniami. Akceptowani lekarze na liście PBS zlecający infliksymab to gastroenterolodzy, specjaliści od chorób wewnętrznych, dziecięcy gastroenterolodzy, dermatolodzy zajmujący się łuszczycą i reumatolodzy.
PHARMAC 2014	Ciężka i czynna choroba Leśniowskiego-Crohna i inne wskazania, w których zarejestrowana jest Inflectra [®])	PHARMAC zarekomendował włączenie Inflectra [®] na tych samych restrykcjach, co infliksymabu Remicade [®] w sekcji H (leki w użytku szpitalnym).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2016	Umiarkowana i ciężka choroba Leśniowskiego-Crohna a także wrzodzące zapalenie jelita grubego u dorosłych pacjentów	CADTH rekomenduje stosowanie infliksymabu u tych pacjentów, u których uważany jest za najlepszą możliwą terapię. Forma refundacji podobna do infliksymabu Remicade [®] . Koszty leczenia Inflectra [®] powinny być niższe w danej jurysdykcji w porównaniu do kosztów Remicade [®]

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 na dzień 1.09.2018, preparat Inflectra® (infliksymab), podobnie jak inne substancje dostępne w ramach programu lekowego B.32. (tj. adalimumab), jest obecnie refundowany w grupie pediatrycznych pacjentów z ciężką (wynik w skali PCDA1 większy lub równy 51 punktów), czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, tj. ██████████, co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do leczenia wspomagającego.

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 ChLCChLC wymieniono również inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus) z zaznaczeniem, że mają one ograniczone zastosowanie w ChLCChLC. Jak wykazano w badaniu McDonald 2005,

cyklosporyna stosowana w niskich dawkach, nie jest skuteczna w wywoływaniu remisji w ChLChLCh. 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 przez znaczone 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. 12.

Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Leczenie wspomagające BSC (ang. <i>best supportive care</i>)	Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu MZ z dnia 29.08.2018 na dzień 1.09.2018, preparat Inflectra® (infliksymab), podobnie jak inne substancje dostępne w ramach programu lekowego B.32. (tj. adalimumab), jest obecnie refundowany w grupie pediatrycznych pacjentów z ciężką, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI ≥ 51 punktów). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w najnowszym Obwieszczeniu MZ, w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, tj. [REDACTED] 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 §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią*

opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. [Obwieszczenie MZ], 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 w przypadku pediatrycznych 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 2.7 oraz Aneks 2):

- leki przeciwzapalne:
 - o glikokortykosteroidy: prednizon, prednizolon, metyprednizolon, budezonid, triamcydolon, 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 ChLChLC 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;
- zdarzenia 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*), lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne, opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje 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 choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci [REDACTED]

[REDACTED] 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 związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci pediatryczni [REDACTED] 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 [®]): <ul style="list-style-type: none"> • indukcja: 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg m.c. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji; • podtrzymanie: 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej co 8 tygodni.
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; • zmiana wartości PCDAI; • zmiany parametrów laboratoryjnych; • jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • infekcyjne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane związane z infuzją infliksymabu; • poważne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="592 241 895 271">• opracowania wtórne;<li data-bbox="592 282 1177 311">• badania oceniające efektywność praktyczną.

Aneks 1. Wnioskowany program lekowy

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

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Aneks 2. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Tab. 14. Sposób i poziom finansowania substancji stosowanych w leczeniu wspomagającym ChLC.

Substancja czynna	Nazwa poszet 1 dawka	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa rentowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość rentu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozaobjętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glikokortykosteroidy														

Substancja czynna	Nazwa posac 1 dawka	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urząd w cenie zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozareformacyjnych objętych refundacją	Postać opakowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Condrenocel X, tabl. o powłok. uwamianiu, 9 mg	30 szt.	5909991205966	2018-01-01 - 01 kolumny H, 01-2017-03-01 i 2-2017-09-01 - 01 kolumny H	2 lata - 01 kolumny H, 2 lata - 01 kolumny H	11.1, lekyczkazestery do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid - we wzmożonym zapaleniu jelita grubego	372,6	391,23	413,51	413,51	terapia emisyjna oskrzeli pacjentów z łagodną astmą umiarkowaną, aktywną postacią wazopiętowego zapalenia jelita grubego, gazie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające	1) postać jelitowa choroby przewlekłej przewlekła postać choroby przewlekłej; 2) postać emisyjna pacjentów perforacyjnych z łagodną astmą umiarkowaną, aktywną postacią wazopiętowego zapalenia jelita grubego, gazie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające; 3) postać emisyjna pacjentów perforacyjnych z łagodną astmą umiarkowaną, aktywną postacią choroby wrzodowej - Ciężka i załagodzenie jelita grubego, gazie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające	ryczak	3,2

Substancja czynna	Nazwa postaci dawkowej	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urząd w cenie zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Postać odpowiedzialności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Brocort, kaps. o powłokowym uwamianiu, awans, 3 mg	100 szt.	5909990430314	2016-01-01 - o.a. kolumny A, 2016-03-01 - o.a. kolumny H	3 lata - o.a. kolumny A, 3 lata - o.a. kolumny H	11.0, lecykaste ostry do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid	246,24	298,95	277,51	277,51	ChOROBA uciążliwej o-CHROBA	postać jelitowa choroby przewlekłej przewlekłe zapalenie oskrzeli; mikrobiologiczne zapalenie jamy	ryczałt.	3,96
Metylprednisolonum	Mesol, tabl., 16 mg	90 szt. (5 blisterów po 10 szt.)	5909990683215	2016-01-01	3 lata	82.3, lecykaste ostry do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyprednisolon	33,48	35,15	43,94	43,94	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wyznaczenia decyzji		ryczałt.	11,38
Metylprednisolonum	Mesol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blisterów po 10 szt.)	5909990683123	2016-01-01	3 lata	82.3, lecykaste ostry do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyprednisolon	6,5	6,83	9,26	9,83	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wyznaczenia decyzji		ryczałt.	4,48
Metylprednisolonum	Mesol, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990835538	2016-03-01	3 lata	82.3, lecykaste ostry do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyprednisolon	21,55	22,63	28,99	28,99	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wyznaczenia decyzji		ryczałt.	6,33

Substancja czynna	Nazwa posac 1 dawka	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Uzysk w cenie zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozaeuropejskich objętych refundacją	Postać opakowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metoprololum	Metoprol, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990334501	2016-03-01	3 lata	82.3, lecykasteofay do stosowania ogólnego - glikidromfiofay do podawania doustnego - metoprololol	5,4	5,67	8,1	8,03	Wszystkich za europejskich wskazań na dzień wyznaczenia decyzji		ryczak	3,27
Metoprololol	Metoprol, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990334464	2016-05-01	3 lata	82.3, lecykasteofay do stosowania ogólnego - glikidromfiofay do podawania doustnego - metoprololol	10,8	11,34	15,4	15,4	Wszystkich za europejskich wskazań na dzień wyznaczenia decyzji		ryczak	3,4
Metoprololol	Metoprol, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990316618	2016-01-01	3 lata	82.3, lecykasteofay do stosowania ogólnego - glikidromfiofay do podawania doustnego - metoprololol	24,51	25,74	32,1	32,1	Wszystkich za europejskich wskazań na dzień wyznaczenia decyzji		ryczak	6,33
Metoprololol	Metoprol, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990316519	2016-01-01	3 lata	82.3, lecykasteofay do stosowania ogólnego - glikidromfiofay do podawania doustnego - metoprololol	6,46	6,78	9,21	8,03	Wszystkich za europejskich wskazań na dzień wyznaczenia decyzji		ryczak	4,38

Substancja czynna	Nazwa posac 1 dawka	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Uzycie w cenie zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Forma odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pranisoolum	Pranisoolum, tabl., 5 mg	20 szt.	S909990170715	2016-01-01 - do kolumny H, 2016-03-01 - do kolumny H	3 lata - do kolumny H, 3 lata - do kolumny H	82.4, lecyklastyczny do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - pranisoolum	9,72	10,21	13,75	13,75	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjny zapalenie węzły u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjny zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; czynnikowe zapalenie jelita u dzieci do 18 roku życia; zapalenie przełyku u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa posaczkowa	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządzenie cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozareferencyjnych objętych refundacją	Postać opakowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prasironum	Bios-con, tabl., 1 mg	20 szt.	S90990170616	2016-01-01 - 01 kolumny A, 01-2016-03-01 i 2-2016-09-01 i 3-2016-11-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny A, 3 lata - 01 kolumny H	82.5, lecytyna eteryczna do stosowania ogólnego - glikolipidowy do podawania doustnego - prasiron	7,96	7,94	8,32	1,38	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1 - choroby nowotworowe zapalenie jelita u dzieci do 18 roku życia; 2 - miażdżycy; zespół miażdżycowy; mięśniaki zapalne; nowotwory zapalne i z wyjątkiem zespołu Guirauda - fałszywego; 3 - restrykcyjne choroby psychiczne - w przypadkach (miejscach) nie określonych w ChFi; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach (miejscach) nie określonych w ChFi; stan po przedrzeczkach na ogół, kofeiny, diuretyki, karmelak lub szpiku	ryczak	8,32

Substancja czynna	Nazwa posac 1 dawka	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Uzysk w cenie zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozareferencyjnych objętych refundacją	Postać opakowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pranizolum	Bros-con, tabl., 10 mg	20 szt.	S90990405312	2016-11-01 - 01 kolumny H, 2017-09-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny H, 3 lata - 01 kolumny H	82.5, lecyklastery do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - pranizolum	16,2	17,01	20,34	11,94	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1 - choroby nowotworowe - zapalenie jelita u dzieci do 18 roku życia; 2 - miażdżycy; 3 - zespół miażdżycowy; 4 - migotanie przedsiedzia; 5 - neuropatia zapalna i z wyjątkiem zespołu Guilarina - La męga; 6 - restrykcyjne choroby psychiczne - w przypadkach (miejscach) nie określonych w ChPT; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach (miejscach) nie określonych w ChPT; stan po przedrzeczkach na ogół, kofeiny, diuretyki, karmelak lub szpiku	ryczak	11,7

Substancja czynna	Nazwa posac 1 dawka	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urząd w sprawie ceny	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozareformacyjnych objętych refundacją	Forma odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pranizolum	Broc-con, tabl., 20 mg	20 szt.	S909990405411	2016-11-01 - 01 kolumny H, 2017-09-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny H, 3 lata - 01 kolumny H	82.5, lecyklastyczny do stosowania ogólnego - glikolowy do podawania doustnego - pranizolum	21.6	22,68	27,95	23,68	we wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji	1 - choroby nowotworowe - zapalenie jelita u dzieci do 18 roku życia; 2 - miażdżycy; 3 - zespół miażdżycowy; 4 - migotanie przedsionka; 5 - neuropatia zapalna i z wyjątkiem zespołu Guilarina - Borego; 6 - restrykcyjne choroby psoc - w przypadkach (m) z niedzielenie w ChPT; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach (m) z niedzielenie w ChPT; stan po przedzielenie na dżou, koficyny, diuretyki, karmleki lub spitu	ryczałt	3,94

Substancja czynna	Nazwa posaczkowa	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Uzysk w cenie zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozareformacyjnych objętych refundacją	Postać opakowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prasironum	Bios-con, tabl., 5 mg	100 szt.	590999064192	2015-11-01 - 01 kolumny A, -1-2016-03-01 - 2-2016-09-01 - 3-2016-11-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny A, 3 lata - 01 kolumny H	82.5, lecyklastery do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prasiron	22,45	23,97	29,6	29,6	we wszystkich wskazaniach na określone wyznaczniki	1 - choroby nowotworowe - zapalenie jelita grubego - 13 roku życia; 2 - miażdżycy; 3 - zespół miażdżycowy; 4 - miażdżycy; 5 - neuropatia zapalna; 6 - neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guilarina - Borego); 7 - reumatyczne choroby płuc - w przypadkach (miejscach) określonych w ChPT; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach (miejscach) określonych w ChPT; stan po przedrzeczkach na ogół, koficyty, dżank, kornelki lub szpiku	ryczak	5,33

Substancja czynna	Nazwa posaczkowa	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Uzysk w cenie zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pranizolum	Broscon, tabl., 5 mg	20 szt.	590999064185	2016-11-01 - 01 kolumny H, 2017-09-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny H, 3 lata - 01 kolumny H	82.5, lecykostatyny do stosowania ogólnego - glikolekolej do podawania doustnego - pranizolum	9,72	10,21	12,09	5,92	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1 - choroby nowotworowe zapalenie jelita u dzieci do 18 roku życia; 2 - miażdżycy; zapł. mięśniowy; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillauma - Barrego); 3 - reumatyczne choroby płuc - w przypadkach (miejscach) nie określonych w ChFi; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach (miejscach) nie określonych w ChFi; stan po przedziurieniu osłony, koficyty, drżak, kornelak lub szpiku	ryczak	9,37
Trigamolsolum	Pococon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blister po 10 szt.)	5909990915446	2015-11-01	3 lata	82.6, lecykostatyny do stosowania ogólnego - glikolekolej do podawania doustnego - c-famcyclovir	15,65	16,43	21,22	21,22	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	6,37

Substancja czynna	Nazwa posac. 1 dawka	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin ważności w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa farmakologiczna	Uzyskane ceny	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Postać	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Desametasonum	Pab/ Desametason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	2016-01-01 - 01 kolumny H, +1-2016-03-01 +2-2018-03-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny H, 3 lata - 01 kolumny H	81.2, lecyklozole - oły do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	17,06	17,91	22,09	15,11	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wyznaczenia decyzji	+1 - nowotwory; +2 - nowotwory - leczenie wspomagające; +3 - nowotwory - leczenie; +4 - nowotwory - premedykacja	ryczak	10,18
Desametasonum	Pab/ Desametason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	2016-01-01 - 01 kolumny H, +1-2016-03-01 +2-2018-03-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny H, 3 lata - 01 kolumny H	81.2, lecyklozole - oły do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,53	8,96	11,47	7,56	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wyznaczenia decyzji	+1 - nowotwory; +2 - nowotwory - leczenie wspomagające; +3 - nowotwory - leczenie; +4 - nowotwory - premedykacja	ryczak	7,11
Pochodne kwasu 5-aminosalicylowego														
Asalazynum	Asalaz, 250, tabl. odfel., 250 mg	100 szt.	5909991084011	2016-01-01 - 01 kolumny H, 2017-03-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny H, 3 lata - 01 kolumny H	12.1, leki przeciwzapalne działające na jelita - miazmatyna / suksalazyna - produkty do stosowania doustnego	39,96	41,96	49,53	40,18	Choroba uleńkowskiego-Crohna; Wirusowe zapalenie jelita grubego	mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uleńkowska jelit	ryczak	12,55

Substancja czynna	Nazwa posac. 1 dawka	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Uzysk w cenie zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań dotyczących refundacji	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Postać odpatrzona	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aspirazolum	Aspiraz 500, tabl. okr., 500 mg	100 szt.	590999034110	2016-01-01 - 01 kolumny A, 2017-03-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny A, 3 lata - 01 kolumny H	12.1, Lek przeciwbólowy o działaniu jałowym - miazgowa / surowicowa - produkty do stosowania doustnego	64,8	68,04	79,3	79,3	Choroba uciążliwa o-Cloma; Wzrostające zapalenie jałowe grubej	mikroskopowe zapalenie jałowe; choroba uciążliwa jałowe	ryczak	3,96
Aspirazolum	Pencasa, granulacja przeciubolowa uwamiana, 1 g	90 szt. po 2 g granulata	590999035315	2016-07-01 - 01 kolumny A, 2017-03-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny A, 3 lata - 01 kolumny H	12.1, Lek przeciwbólowy o działaniu jałowym - miazgowa / surowicowa - produkty do stosowania doustnego	133,98	140,68	151,94	80,36	Choroba uciążliwa o-Cloma; Wzrostające zapalenie jałowe grubej	mikroskopowe zapalenie jałowe; choroba uciążliwa jałowe	ryczak	75,14
Aspirazolum	Pencasa, tabl. o przeciubolowa uwamiana, 1 g	60 szt.	5909990974375	2016-05-01 - 01 kolumny A, 2017-03-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny A, 3 lata - 01 kolumny H	12.1, Lek przeciwbólowy o działaniu jałowym - miazgowa / surowicowa - produkty do stosowania doustnego	159,18	167,14	179,7	96,48	Choroba uciążliwa o-Cloma; Wzrostające zapalenie jałowe grubej	mikroskopowe zapalenie jałowe; choroba uciążliwa jałowe	ryczak	87,54
Aspirazolum	Pencasa, granulacja przeciubolowa uwamiana, 2 g	60 szt.	5909990974184	2016-11-01 - 01 kolumny A, 2017-03-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny A, 3 lata - 01 kolumny H	12.1, Lek przeciwbólowy o działaniu jałowym - miazgowa / surowicowa - produkty do stosowania doustnego	318,35	334,27	390,83	192,96	Choroba uciążliwa o-Cloma; Wzrostające zapalenie jałowe grubej	mikroskopowe zapalenie jałowe; choroba uciążliwa jałowe	ryczak	166,5

Substancja czynna	Nazwa posac. 1 dawka	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Wzrostowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań dotyczących refundacji	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Forma odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Alasazolum	Percasa, granulacja posocutony m uwamianu, 4 g	30 szt.	9909991273999	2018-01-01 - o.a.kolumny A, 2018-01-01 - o.a.kolumny H	3 lata - o.a.kolumny A, 3 lata - o.a.kolumny H	12.1, Lek przeciwzapalny działający na żołądek - mesalazyna / sufasazyna - produkty do stosowania doustnego	319,33	334,25	390,81	192,96	Choroba uciążliwego jelita - choroby zapalenia jelita grubego	mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit	ryczałt.	166,48
Alasazolum	Percasa, tabl. o posocutony m uwamianu, 900 mg	100 szt. (10 blister po 10 szt.)	9909990662111	2016-01-01 - o.a.kolumny A, 2017-03-01 - o.a.kolumny H	3 lata - o.a.kolumny A, 3 lata - o.a.kolumny H	12.1, Lek przeciwzapalny działający na żołądek - mesalazyna / sufasazyna - produkty do stosowania doustnego	132,65	139,28	190,54	80,36	Choroba uciążliwego jelita - choroby zapalenia jelita grubego	mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit	ryczałt.	73,74
Alasazolum	Safazak 900, tabl. o posocutony m uwamianu, 900 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	9909990400119	2016-01-01 - o.a.kolumny A, 2017-03-01 - o.a.kolumny H	3 lata - o.a.kolumny A, 3 lata - o.a.kolumny H	12.1, Lek przeciwzapalny działający na żołądek - mesalazyna / sufasazyna - produkty do stosowania doustnego	42,12	44,23	51,8	40,18	Choroba uciążliwego jelita - choroby zapalenia jelita grubego	mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit	ryczałt.	14,82
Sufasazolum	Safazopylin E, tabl. o posocutony m uwamianu, 900 mg	100 szt. (10 blister po 10 szt.)	9909990964423	2016-01-01 - o.a.kolumny A, 2016-03-01 - o.a.kolumny H	3 lata - o.a.kolumny A, 3 lata - o.a.kolumny H	12.1, Lek przeciwzapalny działający na żołądek - mesalazyna / sufasazyna - produkty do stosowania doustnego	45,36	47,63	57,2	57,2	Choroba uciążliwego jelita - choroby zapalenia jelita grubego	choroby autoimmunologiczne - inne niż choroby w CHL	ryczałt.	3,2

Substancja czynna	Nazwa posac 1 dawka	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Wzrost w cenę zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozareformacyjnych objętych refundacją	Forma odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sulfasalazinum	Sulfasalazyn EH, tabl. odcjel., 900 mg	90 szt. (1 polj.po 90 szt.)	9909990364416	2016-01-01 - 03-01-03-01 - 03-01-03-01	3 lata - 03-01-03-01	(2.1, Lek przeciwnzapalne działające na jelca - miazyczna / sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	24,41	25,63	31,93	30,14	ChOROBA uciążliwego CIECINA; WZROSTAJĄCE ZAPALENIE JELCA grubego	choroby autoimmunizacyjne (inne niż określone w CHPL)	ryczałt.	4,99
Sulfasalazinum	Sulfasalazyn EH 4ksa, tabl. odcjel., 900 mg	100 szt.	9909990323323	2016-01-01 - 03-01-03-01 - 03-01-03-01	3 lata - 03-01-03-01	(2.1, Lek przeciwnzapalne działające na jelca - miazyczna / sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	49,29	50,69	60,27	60,27	ChOROBA uciążliwego CIECINA; WZROSTAJĄCE ZAPALENIE JELCA grubego	choroby autoimmunizacyjne (inne niż określone w CHPL)	ryczałt.	3,2
Sulfasalazinum	Sulfasalazyn EH 4ksa, tabl. odcjel., 900 mg	90 szt.	9909990323316	2016-01-01 - 03-01-03-01 - 03-01-03-01	3 lata - 03-01-03-01	(2.1, Lek przeciwnzapalne działające na jelca - miazyczna / sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	24,25	25,46	31,76	30,14	ChOROBA uciążliwego CIECINA; WZROSTAJĄCE ZAPALENIE JELCA grubego	choroby autoimmunizacyjne (inne niż określone w CHPL)	ryczałt.	4,92
Sulfasalazinum	Sulfasalazyn 4ksa, tabl. powl., 900 mg	90 szt.	9909990323217	2016-01-01 - 03-01-03-01 - 03-01-03-01	3 lata - 03-01-03-01	(2.1, Lek przeciwnzapalne działające na jelca - miazyczna / sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	22,68	23,91	30,11	30,11	ChOROBA uciążliwego CIECINA; WZROSTAJĄCE ZAPALENIE JELCA grubego	choroby autoimmunizacyjne (inne niż określone w CHPL)	ryczałt.	3,2
Pozostałe dopłaty														

azathioprinum	Azathioprine V6, tabl., 50 mg	30 szt. (1 szt./k po 30 szt.)	5909990232 826	2016-01-01 - 01 kolumny A, +1-2016-03-01 +2-2016-05-01 +3-2016-07-01 +4-2017-01-01 - 01 kolumny H	3 lata - 0 12 kolumny A, 3 lata - 0 12 kolumny H	140,0, tablety przeciwkwasotwore (immunomodulatory) - azatiopryna	13,61	14,29	18,57	17,46	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzieci wyjątkowo dzieci	+1 - nieswoiste zapalenie jelit (mimo iż o podobu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia); nieoporna IgA (mimo iż o podobu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia); zapalenie naczyń (mimo iż o podobu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia); +2 - choroby autoimmunizacyjne (mimo iż diagnozowane w ChP); +3 - stan po przeszczepie kości szkieletowej, tkanki, przeszczep komórek; +4 - rak pęcherzyka; +5 - choroba autoimmunizacyjna (mimo iż diagnozowana w ChP); +6 - z wyjątkiem (patologicznego) wężowca pęcherzyka; +7 - choroba pęcherzyka (w przypadkach (mimo iż diagnozowana w ChP)	ryczak.	4,31
azathioprinum	Azathioprine V6, tabl., 50 mg	90 szt. (1 szt./k po 90 szt.)	5909990232 819	2016-01-01 - 01 kolumny A, +1-2016-03-	3 lata - 0 12 kolumny A, 3 lata - 0 12 kolumny H	140,0, tablety przeciwkwasotwore (immunomodulatory) - azatiopryna	22,03	23,13	29,1	29,1	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzieci	+1 - nieswoiste zapalenie jelit (mimo iż o podobu autoimmunizacyjnym - u dzieci	ryczak.	3,2

Substancja czynna	Nazwa posac 1 dawka	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				01-02-2016-05-01 01-03-2016-07-01 01-04-2017-01-01 - data końcowa		immunosupresyjne - azaropryna					wydania decyzji	05-18 roku życia; nefropatia IgA (mianit o postaci autoimmunizacyjnej - u dzieci 05-18 roku życia; zapalenie naczyń (mianit o postaci autoimmunizacyjnej - u dzieci 05-18 roku życia; 02-choroby autoimmunizacyjne (mianit dnieżone w CHF); 03-stan po przedcapię kończyny, ogólny, ciążek lub komórek; 04-sarkoidoza; 05-ostre zapalenie płuc - w przypadkach innych niż dnieżone w CHF; 01-wyjątkiem 06-ropaczowego wędrownia płuc; 07-aminokwasowe choroby płuc - w przypadkach innych niż dnieżone w CHF;		

azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. w biał. po 25 szt.)	5909990277810	2016-01-01 - 01-01-01 Kolumny H, +1-2016-03-01 +2-2016-05-01 +3-2016-07-01 +4-2017-01-01 - 01-01-01 Kolumny H	3 lata - 01 Kolumny H, 3 lata - 01 Kolumny H	140,0, tablety przeciwnowotworowe / immunosupresyjne - azatiopryna	90,11	52,62	61,75	58,2	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzieci wyznaczone są	+1 - miejscowe zapalenie jelita cienkiego - podestu autoimmunizacyjny - u dzieci do 18 roku życia; +2 - choroby autoimmunizacyjne - nie określone w ChPt; +3 - stan po przeszczepie kości szkieletu, tkanek lub komórek; +4 - rak płuca; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPt; - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; złoty krwotok - choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPt	ryczak	7,11
Meclizaprinum	Meclizaprinum V6, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990186112	2016-01-01	3 lata	230,0, tablety przeciwnowotworowe - meclizapryna	21,06	22,11	27,93	27,93	Chłoba Leśniowskiego-Cichna; Wzrostofajko zapalenie jelita grubego	ryczak	3,2	

Substancja czynna	Nazwa posaz 1 dawka	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urząd w sprawie ceny	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Forma odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azacelastat														
Wahlocestatum	Wahlocestatum, tablety, 10 mg	90 szt.	5909990463924	2016-03-01 - 01 kolumny A, 2017-01-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny A, 3 lata - 01 kolumny H	120.1, ulepszona przeciwnowotworowa / (immunomodulatory) - antyemetyczne - metotreksat do stosowania doustnego	32,36	33,98	41,44	38,65	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji	siłkośca; zaminikowe choroby pęci - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczak	24,12
Wahlocestatum	Wahlocestatum, tablety, 2,5 mg	90 szt.	5909990463726	2016-03-01 - 01 kolumny A, 2017-01-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny A, 3 lata - 01 kolumny H	120.1, ulepszona przeciwnowotworowa / (immunomodulatory) - antyemetyczne - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	8,49	11,47	9,66	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji	siłkośca; zaminikowe choroby pęci - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczak	7,14
Wahlocestatum	Wahlocestatum, tablety, 5 mg	90 szt.	5909990463825	2016-03-01 - 01 kolumny A, 2017-01-01 - 01 kolumny H	3 lata - 01 kolumny A, 3 lata - 01 kolumny H	120.1, ulepszona przeciwnowotworowa / (immunomodulatory) - antyemetyczne - metotreksat do stosowania doustnego	16,18	16,99	21,3	19,33	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji	siłkośca; zaminikowe choroby pęci - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczak	13,14

Spis rysunków

Rys. 1. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci – faza indukcji. 19

Rys. 2. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci – faza podtrzymania. 20

Spis tabel

Tab. 1. Pediatriczny wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna PCDAI.	11
Tab. 2. Punktacja różnych wersji wskaźnika PCDAI.	13
Tab. 3. Epidemiologia ChLC w pediatricznej populacji w Polsce.	15
Tab. 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	22
Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	33
Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	34
Tab. 7. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek.	36
Tab. 8. Wnioskowane ceny dla preparatu Inflectra [®]	40
Tab. 9. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	41
Tab. 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii choroby Leśniowskiego-Crohna.	42
Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla infliksymabu.	45
Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów.	49
Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	54
Tab. 14. Sposób i poziom finansowania substancji stosowanych w leczeniu wspomagającym ChLC.	59

Bibliografia

- AOTMiT 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.
- Bartnik 2007** Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2007;2(5).
- 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.
- 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.
- BIA Inflectra** Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2018.
- 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.
- 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: 2018.09.17.
- Crawford 1999** Crawford JM. The gastrointestinal tract, Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic basis of disease. Saunders Comp. 1999, 775-840.
- ECCO/ESPGHAN 2014** Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D, ECCO/ESPGHAN. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-207.
- elitami.org** <http://elitami.org.pl/>, dostęp online: 2018.07.13.

- EMA 2013** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human_med_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp online: 2018.07.13.
- FDA 2016** <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125544>, dostęp online: 2018.07.13.
- Ferguson 1997** Ferguson A. Assessment and management of ulcerative colitis in children. *Eur. J. Gastr. Hepat.*, 1997; 9: 858.
- 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-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2016-r-6_21.html, dostęp online: 2018.07.13.
- 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.
- 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.
- Hyams 1996** Hyams JS. Crohn's disease in children. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1996, 43, 255-277.
- Ignys 2004** Ignys I, Kobelska-Dubiel N, Krawczyński M. Ocena stanu odżywienia dzieci z nowo rozpoznanym nieswoistym zapaleniem jelit. *Ped. Współ.*, 2004, 6, 71-74.
- Ignys 2006** Ignys I, Klincewicz B. Manifestacje kliniczne choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci. Opis przypadków. *Nowiny Lekarskie* 2006, 75, 3, 302-306.
- 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.)
- JSPG 2006** Working Group of the Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Konno M, Kobayashi A, Tomomasa T, Kaneko H, Toyoda S, Nakazato Y, Nezu R, Maisawa S, Miki K. Guidelines for the treatment of Crohn's disease in children. *Pediatr Int.* 2006 Jun;48(3):349-52.
- 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, Lazońska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Ryzko J, Szamotulska K, Radzikowski A, Landowski P, Krzesiek E, Ignys I, Fydełek K, Czernionka-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.
- Leichtner 1996** Leichtner A, Jackson W, Grand R. Crohn's disease. W: *Pediatric Gastrointestinal disease*. Wyd: Mosby CV, St. Louis, 1996.

Molodecky 2012	Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chemoff 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. <i>Gastroenterology</i> . 2012;142(1):46-54.e42.
Müller 2003	Müller L, Mierzwa G, Kuczyńska R. Późno rozpoznana choroba Leśniowskiego-Crohna u 11-letniej dziewczynki. <i>Ped. Pol.</i> , 2003, 1, 69-72.
NICE 2012	Crohn's disease: management. Clinical guideline. Published: 10 October 2012 https://www.nice.org.uk/guidance/cg152 , dostęp online: 2017.09.14.
Peneau 2013	Peneau A, Savoye G, Turck D, Dauchet L, Fumery M, Salle ron J, Le rebours E, Ligièr K, Vasseur F, Dupas JL, Mouterde O, Spycke ruelle C, Djeddi D, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2013 Oct;108(10):1647-53.
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.
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.
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.
Szczeklika 2016	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2016.
Triantafillidis 2000	Triantafillidis JK, Emmanouilidis A, Manousos D, Nicolakis D, Kogevinas M. Clinical patterns of Crohn's disease in Greece: a follow-up study of 155 cases. <i>Digestion</i> , 2000, 61, 121-128.
Turner 2009	Turner D, Hyams J, Markowitz J, et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2009;15: 1218-1223.
Turner 2012	Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, Keljo D, Waxman J, Otley A, Le Leiko NS, Mack D, Hyams J, Levine A. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2012 Jan;18(1): 55-62.
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)
WHO DALY	http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/ , dostęp online: 2018.07.13.

- Więch 2014** Więch P. Stan odżywienia i skład ciała dzieci z wybranymi chorobami autoimmunizacyjnymi - ocena za pomocą pomiarów antropometrycznych i bioimpedancji. Praca doktorska. Rzeszów 2014.
- Witanowska 2011** Witanowska A, Pawlik M, Rydzewska G. Wielka Intema. Część II. Choroba Leśniowskiego-Crohna. Wydaw: Medical Tribune Polska. Warszawa 2011.
- Ziarkowska 2007** Ziarkowska K. Psychospołeczne aspekty choroby Leśniowskiego-Crohna u człowieka dorosłego. 2007 (niepublikowana praca).
<http://equilibrio.blogi.com.pl/psychospoleczne-aspekty-choroby-leśniowskiego-crohna/>, dostęp online: 2017.09.13.
- Żurawski 2009** Żurawski J. Znaczenie diagnostyki histopatologicznej we wrzodzącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna. Nowiny Lekarskie 2009, 78, 1, 55-59.