



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Remsima (infliksymb)**  
podawany drogą podskórną  
w ramach programów lekowych  
B.32, B.33, B.35, B.36, B.47, B.55

Analiza weryfikacyjna

OT.423.1.69.2024  
OT.423.1.70.2024  
OT.423.1.71.2024  
OT.423.1.72.2024  
OT.423.1.4.2025  
OT.423.1.5.2025

Data ukończenia: 11 lutego 2025 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (CELLTRION Healthcare Hungary Kft.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** CELLTRION Healthcare Hungary Kft.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Samsung Bioepis, Sandoz).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sandoz, Samsung Bioepis..

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ASMR</b>	kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>bd</b>	brak danych
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CDA-AMC/CADTH</b>	Canada's Drug Agency
<b>ChLC</b>	choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	hazard względny
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>INF</b>	infliksymab
<b>i.v.</b>	wstrzyknięcie dożylnie
<b>KK/KW</b>	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>ŁP</b>	łuszczyca plackowata
<b>ŁZS</b>	łuszczycowe zapalenie stawów
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N/O</b>	nie osiągnięto
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)

<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RZS</b>	reumatoidalne zapalenie stawów
<b>s.c.</b>	wstrzyknięcie podskórne
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji (UoR)</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.).
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZJG</b>	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
<b>ZZSK</b>	zesztywniające zapalenia stawów kręgosłupa

## Spis treści

<b>1. Informacje o wniosku</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
<b>3. Problem decyzyjny</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.2.1. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)	17
3.2.2. Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)	18
3.2.3. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)	19
3.2.4. Łuszczyca plackowata	20
3.2.5. Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)	21
3.2.6. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)	22
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	24
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	24
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	25
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	25
3.4.1.1. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)	25
3.4.1.2. Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)	27
3.4.1.3. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)	29
3.4.1.4. Łuszczyca plackowata	33
3.4.1.5. Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)	36
3.4.1.6. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)	41
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	47
3.5. Refundowane technologie medyczne	48
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	48
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b>	<b>49</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	49
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	49
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	52

4.1.3.	Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	53
4.1.3.1.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	54
	<i>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) .....</i>	<i>54</i>
	<i>Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) / Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)</i>	<i>56</i>
4.1.3.2.	Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	59
4.2.	Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	63
4.2.1.	Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	63
4.2.1.1.	Wyniki analizy skuteczności dla infliksymabu.....	63
	<i>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) .....</i>	<i>63</i>
	<i>Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) / Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)</i>	<i>68</i>
4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla infliksymabu.....	74
	<i>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) .....</i>	<i>74</i>
	<i>Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) / Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)</i>	<i>77</i>
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	80
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	80
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>97</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	97
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	97
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	97
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	98
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	98
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	99
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	99
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	99
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	100
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	100
5.3.3.	Ocena walidacji.....	100
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	100
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>101</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	101
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	101
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	101
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	102
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	110
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	111
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	111
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	114
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programów lekowych.....</b>	<b>115</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>133</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>140</b>

<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>141</b>
<b>11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>147</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>148</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>149</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

6.11.2024 r.:

PLR.4500.3242.2024.12.RBO  
PLR.4500.3243.2024.11.RBO  
PLR.4500.3244.2024.12.RBO  
PLR.4500.3245.2024.11.RBO

15.01.2025 r.:

PLR.4500.3246.2024.24.DWI  
PLR.4500.3241.2024.20.DWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Remsima (infliksymab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg, 1 ml, GTIN 05996537011259

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

- Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny/wnioskodawca:

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Węgry



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 6.11.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 6.11.2024 r.) oraz z dnia 15.01.2025 r. (data wpływu do AOTMiT 15.01.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg, 1 ml, GTIN 05996537011259 podawanego podskórnie (s.c.) w populacji dorosłych, w ramach sześciu programów lekowych:

- B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08) (znak pisma MZ: PLR.4500.3245.2024.11.RBO);
- B.35. Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) (znak pisma MZ: PLR.4500.3244.2024.12.RBO);
- B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45) (znak pisma MZ: PLR.4500.3243.2024.11.RBO);
- B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0) (znak pisma MZ: PLR.4500.3242.2024.12.RBO);
- B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) (znak pisma MZ: PLR.4500.3246.2024.24.DWI);
- B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) (znak pisma MZ: PLR.4500.3241.2024.20.DWI).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.12.2024 r. (dostarczenie wnioskodawcy 20.12.2024 r.), znak OT.423.1.69.2024.4.KD / OT.423.1.70.2024.4.KD / OT.423.1.71.2024.4.KD / OT.423.1.72.2024.4.KD oraz pismem z dnia 20.01.2025 r. (dostarczenie wnioskodawcy 20.01.2025 r.), znak OT.423.1.4.2025.2.KD / OT.423.1.5.2025.2.KD. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 29.01.2025 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Remsima (infliksymab) w postaci podskórnej stosowany w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań, MAHTA sp. z o.o., Warszawa 28.01.2025, wersja 1.1
- Analiza kliniczna. Remsima (infliksymab) w postaci podskórnej stosowany w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań, MAHTA sp. z o.o., Warszawa 28.01.2025, wersja 1.1
- Analiza ekonomiczna. Remsima (infliksymab) w postaci podskórnej stosowany w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań, MAHTA sp. z o.o., Warszawa 28.01.2025, wersja 1.1
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Remsima (infliksymab) w postaci podskórnej stosowany w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań, MAHTA sp. z o.o., Warszawa 28.01.2025, wersja 1.1
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w pismach Prezesa OT.423.1.69.2024.4.KD, OT.423.1.70.2024.4.KD, OT.423.1.71.2024.4.KD, OT.423.1.72.2024.4.KD z dnia 19 grudnia 2024 r oraz OT.423.1.4.2025.2.KD, OT.423.1.5.2025.2.KD z dnia 20 stycznia 2025 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Remsima, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg, 1 ml, GTIN 05996537011259
<b>Kod ATC</b>	L04AB02: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ )
<b>Substancja czynna</b>	infliksymab
<b>Droga podania</b>	podskórna
<b>Dawkowanie w populacji <math>\geq 18</math> lat i czas leczenia</b>	<p><b>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</b></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie należy rozpocząć od dawek nasycających infliksymabu, które mogą być podawane dożylnie lub podskórnie. Jeśli stosuje się dawki podskórne, produkt leczniczy Remsima 120 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, następnie wykonywać dodatkowe wstrzyknięcia podskórne 1, 2, 3 i 4 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu, a następnie co 2 tygodnie. Jeśli podczas rozpoczęcia terapii podano dożylnie dawki nasycające infliksymabu, dwie infuzje infliksymabu w dawce 3 mg/kg powinny być podane w odstępie 2 tygodni. Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po drugim podaniu dożylnym.</p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Produkt leczniczy Remsima musi być podawany równocześnie z metotreksatem.</p> <p>Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.</p> <p><b>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</b></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli pacjent nie zareaguje w ciągu 6 tygodni (tj. po 2 infuzjach dożylnych), nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem.</p> <p><b>Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)</b></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie.</p> <p><b>Łuszczycą</b></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 2 infuzji dożylnych i 5 iniekcji podskórnych), nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem.</p> <p><b>Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna</b></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po 2 dawkach infuzji dożylnych, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji.</p> <p><b>Postać czynna choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami (ChLC)</b></p> <p>Produkt Remsima 120 mg podaje się we wstrzyknięciu podskórnym 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch infuzji dożylnych infliksymabu w dawce 5 mg/kg w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie.</p> <p>Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 6 dawek (tj. 2 infuzji dożylnych i 4 iniekcji podskórnych), nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem.</p> <p>Doświadczenie z ponownym podawaniem w przypadku nawrotu objawów podmiotowych lub przedmiotowych choroby Leśniowskiego-Crohna jest ograniczone. Brak porównawczych wyników dotyczących stosunku korzyści do ryzyka z innymi alternatywnymi metodami ciągłego leczenia.</p>

	<p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)</u></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie.</p> <p>Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po 2 infuzjach dożylnych i 4 iniekcjach podskórnych. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.</p> <p><u>Ponowne podanie w poszczególnych wskazaniach</u></p> <p>W przypadku przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby jego wznowienia nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego infliksymabem dożylnym. W takiej sytuacji należy wznowić stosowanie infliksymabu w postaci jednej dawki infliksymabu podawanego dożylnie, a następnie dawek podtrzymujących infliksymabu podawanych podskórnie, cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki infliksymabu drogą dożylną, zgodnie z zaleceniami opisanymi powyżej.</p> <p><u>Zmiana na postać podskórną produktu Remsima i zmiana z postaci podskórnej produktu Remsima w różnych wskazaniach</u></p> <p>Po przejściu z dożylnych terapii podtrzymujących infliksymabem na podskórną postać produktu leczniczego Remsima, podskórną postać produktu leczniczego można podać 8 tygodni po ostatnim podaniu infuzji dożylnych.</p> <p>Nie ma wystarczających informacji dotyczących przechodzenia na podskórną postać produktu leczniczego Remsima u pacjentów, którzy otrzymywali co 8 tygodni infuzje dożylnie infliksymabu w dawkach wyższych niż 3 mg/kg w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub 5 mg/kg w leczeniu ChLC co 8 tygodni.</p> <p>Brak informacji dotyczących przechodzenia pacjentów z podskórnej postaci produktu leczniczego na dożylną postać produktu leczniczego Remsima.</p>						
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNF<math>\alpha</math>) ale nie wiążącym się z limfotoksyną <math>\alpha</math> (TNF<math>\beta</math>).</p>						
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	<p>W ramach programów lekowych realizowanych w populacji dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08),</li> <li>• B.35. Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3),</li> <li>• B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45),</li> <li>• B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0),</li> <li>• B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50),</li> <li>• B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</li> </ul>						
<b>B.33 (RZS)</b>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="233 1234 403 1536"><b>Główne kryteria kwalifikacji</b></td> <td data-bbox="403 1234 1455 1536"> <p><u>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa NFZ.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do terapii inhibitorem TNF alfa (...) kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS (...), u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria – patrz propozycja programu lekowego B.33.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="233 1536 403 1682"><b>Dawkowanie</b></td> <td data-bbox="403 1536 1455 1682"> <p>Zmiana postaci dożylnych (...) infliksymabu na postać podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej ChPL oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.</p> <p>Podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="233 1682 403 1742"><b>Czas leczenia w PL</b></td> <td data-bbox="403 1682 1455 1742"> <p>Do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> </td> </tr> </table>	<b>Główne kryteria kwalifikacji</b>	<p><u>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa NFZ.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do terapii inhibitorem TNF alfa (...) kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS (...), u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria – patrz propozycja programu lekowego B.33.</p>	<b>Dawkowanie</b>	<p>Zmiana postaci dożylnych (...) infliksymabu na postać podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej ChPL oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.</p> <p>Podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p>	<b>Czas leczenia w PL</b>	<p>Do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>
<b>Główne kryteria kwalifikacji</b>	<p><u>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa NFZ.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do terapii inhibitorem TNF alfa (...) kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS (...), u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria – patrz propozycja programu lekowego B.33.</p>						
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zmiana postaci dożylnych (...) infliksymabu na postać podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej ChPL oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.</p> <p>Podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p>						
<b>Czas leczenia w PL</b>	<p>Do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>						
<b>B.35 (ŁZS)</b>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="233 1742 403 2007"><b>Główne kryteria kwalifikacji</b></td> <td data-bbox="403 1742 1455 2007"> <p><u>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa NFZ.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ustalone rozpoznanie ŁZS postawione na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych CASPAR (co najmniej 3 spełnione punkty);</li> <li>• aktywna postać choroby;</li> <li>• niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS definiowana jako nieskuteczność leczenia;</li> <li>• adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi;</li> <li>• nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii.</li> </ul> </td> </tr> </table>	<b>Główne kryteria kwalifikacji</b>	<p><u>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa NFZ.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ustalone rozpoznanie ŁZS postawione na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych CASPAR (co najmniej 3 spełnione punkty);</li> <li>• aktywna postać choroby;</li> <li>• niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS definiowana jako nieskuteczność leczenia;</li> <li>• adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi;</li> <li>• nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii.</li> </ul>				
<b>Główne kryteria kwalifikacji</b>	<p><u>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa NFZ.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ustalone rozpoznanie ŁZS postawione na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych CASPAR (co najmniej 3 spełnione punkty);</li> <li>• aktywna postać choroby;</li> <li>• niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS definiowana jako nieskuteczność leczenia;</li> <li>• adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi;</li> <li>• nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii.</li> </ul>						

		Szczegółowe kryteria – patrz propozycja programu lekowego B.35.
	<b>Dawkowanie</b>	Zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR / GRAPPA /ASAS. Zmiana postaci dożylniej infliksymabu na postać podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej ChPL oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.
	<b>Czas leczenia w PL</b>	Do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby dla postaci obwodowej oraz dla postaci osiowej po 6 miesiącach terapii, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Dalsze leczenie w programie nie jest możliwe bez uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach ( $\pm 1$ miesiąc) terapii w ramach programu.
<b>B.36 (ZZSK)</b>	<b>Główne kryteria kwalifikacji</b>	<u>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa NFZ.</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroiliitis (z przyp. analityka: zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych) w badaniu RTG;</li> <li>aktywną postacią choroby (udokumentowaną podczas 2 wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie oraz poprzez spełnienie kryteriów w zakresie adekwatnych skali/indeksów – m.in. BASDAI <math>\geq 4</math> lub wartość ASDAS <math>\geq 2,1</math>);</li> <li>niezadowolająca odpowiedź na co najmniej 2 NLPZ (aktywne ZZSK pomimo leczenia);</li> <li>ryzyko kalectwa lub zagrożenia życia – decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną;</li> <li>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi;</li> <li>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria – patrz propozycja programu lekowego B.36.</p>
	<b>Dawkowanie</b>	Zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS. Zmiana postaci dożylniej infliksymabu na postać podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej ChPL oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.
	<b>Czas leczenia w PL</b>	Do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach ( $\pm 1$ miesiąc) terapii nie jest możliwe. Pacjenci z sacroiliitis stwierdzonym na podstawie badania MR bez zmian radiograficznych, u których nadal aktywne zmiany zapalne obecne są tylko w badaniu MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo, jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane.
<b>B.47 (ŁP)</b>	<b>Główne kryteria kwalifikacji</b>	<u>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej powoływany przez Prezesa NFZ.</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;</li> <li>pacjenci, u których uzyskano PASI &gt; 10 oraz DLQI (lub CDLQI) &gt; 10 oraz BSA &gt; 10;</li> <li>pacjenci bez poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej 2 różnych klasycznych terapii ogólnych zastosowanych zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC (...) lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do zastosowania ww. terapii;</li> <li>pacjenci, uprzednio leczeni poszczególnymi substancjami czynnymi ujętymi w PL w ramach hospitalizacji wg JGP pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie;</li> <li>gdy zmiany łuszczycowe zajmują miejsca szczególne, takie jak skóra owłosiona głowy lub twarzy lub okolic narządów płciowych lub rąk lub stóp lub paznokci, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w PL, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną;</li> <li>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi;</li> <li>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria – patrz propozycja programu lekowego B.47.</p>
	<b>Dawkowanie</b>	Zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji PTD/EADV/EDF/IPC. Zmiana postaci dożylniej infliksymabu na postać podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej ChPL oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.

	<b>Czas leczenia w PL</b>	Do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.
<b>B.32 (ChLC)</b>	<b>Główne kryteria kwalifikacji</b>	<p>W ramach programu lekowego nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka lub umiarkowana, czynna postać ChLC (...) – wynik w skali CDAI &gt;220 punktów u dorosłych pacjentów, przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia, lub</li> <li>pacjenci z ChLC cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe, lub</li> <li>pacjenci po odcinkowej resekcji jelita z powodu ChLC, ze zmianami zapalnymi w okolicy zespolenia (≥ 2 pkt w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach jelita, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji – wyłącznie w przypadku leczenia infliksymabem lub adalimumabem;</li> <li>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi;</li> <li>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria – patrz propozycja programu lekowego B.32.</p>
	<b>Dawkowanie</b>	Zgodnie z ChPL i w aktualnych rekomendacjach European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) lub Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E).
	<b>Czas leczenia w PL</b>	<p>Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI albo CDAI. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI &lt; 30 punktów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>infliksymab <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia indukcyjna: 6 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej),</li> <li>leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI lub PCDAI;</li> </ul> </li> </ul>
<b>B.55 (WZJG)</b>	<b>Główne kryteria kwalifikacji</b>	<p>W ramach programu lekowego nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG (ocena ≥6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 lat (...)): <ul style="list-style-type: none"> <li>hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na 3-5 dniowe dożylne leczenie kortykosteroidami lub przeciwwskazaniem do takiego leczenia, lub</li> <li>z niedostateczną odpowiedzią/utrąta odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>nietolerujący leczenia kortykosteroidami lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>mający przeciwwskazania do ww. terapii;</li> </ul> </li> <li>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi;</li> <li>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria – patrz propozycja programu lekowego B.55.</p>
	<b>Dawkowanie</b>	Zgodnie z ChPL i w aktualnych rekomendacjach European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) lub Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E).
	<b>Czas leczenia w PL</b>	<p>Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali Mayo albo PUCAI. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>infliksymab <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia indukcyjna: 6 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej),</li> <li>leczenie podtrzymujące infliksymabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo lub PUCAI.</li> </ul> </li> </ul>

ChLC, choroba Leśniowskiego-Crohna; ChPL, charakterystyka produktu leczniczego; JGP, jednorodnych grup pacjentów; ŁP, łuszczyca plackowata; ŁZS, łuszczykowe zapalenie stawów; MR, rezonans magnetyczny; NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; PL, program lekowy; RZS, reumatoidalne zapalenie stawów; WZJG, wrzodziejące zapalenie jelita grubego; ZZSK, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Źródło: ChPL Remsima; projekty programów lekowych MZ

## 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Remsima podawanego podskórnie: 22 listopada 2019 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</u> Produkt leczniczy Remsima w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), w tym metotreksatem.</li> <li>dorosłych pacjentów z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).</li> </ul> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci ChLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</li> <li>leczeniu czynnej postaci ChLC z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).</li> </ul> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci WZJG u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci ZZSK u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci ŁZS u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remsima należy podawać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z metotreksatem</li> <li>lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</li> </ul> <p><u>Łuszczycyca</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).</p>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek podlega monitorowaniu poprzez okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Remsima; EMA EPAR 2019/2020

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Remsima (infiksymab) w postaci podskórnej nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji, jedynie jego forma dożylna (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji), która była oceniana w ramach niżej wymienionych wniosków refundacyjnych:

- zlecenie 142/2018<sup>1</sup> w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50): pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (RP) nr 104/2018 z dnia 29.10.2018 r oraz pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 102/2018 z dnia 29.10.2018 r.;
- zlecenie 141/2015<sup>2</sup> w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” dla populacji pediatrycznej (terapia do 12 mies.): pozytywne stanowisko RP nr 159/2015 z dnia 18.12.2015 r. pod warunkiem pogłębienia RSS oraz negatywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 98/2015 z dnia 21.12.2015 r. (z uwagi na niepewności dot. dowodów naukowych, liczebności populacji i wpływu na budżet);
- zlecenie 140/2015<sup>3</sup> w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” dla osób dorosłych (terapia do 12 mies.): pozytywne stanowisko RP nr 160/2015 z dnia 18.12.2015 r. pod warunkiem pogłębienia RSS oraz negatywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 99/2015 z dnia 18.12.2015 r. (z uwagi na niepewności dot. dowodów naukowych, liczebności populacji i wpływu na budżet – niewystarczający RSS);
- zlecenie 139/2015<sup>4</sup> w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)” (terapia podtrzymująca 12-24 mies. leczenia): pozytywne stanowisko RP nr 162/2015 z dnia 18.12.2015 r. pod warunkiem pogłębienia RSS i utrzymania częstości monitorowania leczenie co 8 tygodni oraz negatywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 101/2015 z dnia 18.12.2015 r. (z uwagi na niepewności dot. ograniczonych dowodów naukowych, liczebności populacji i wpływu na budżet);
- zlecenie 009/2015<sup>5</sup> w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”: pozytywne stanowisko RP nr 27/2015 z dnia 23.03.2015 r. oraz negatywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 18/2015 z dnia 23.03.2015 r. (z uwagi na wysokie koszty).

<sup>1</sup> BIP AOTMiT 142/2018 ZLC. Remsima, infliximabum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku, EAN: 5909991086305, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5642-142-2018-zlc> [dostęp 23.12.2024]

<sup>2</sup> BIP AOTMiT 141/2015 ZLC. Remsima, infliximabum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg. EAN: 5909991086305. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4198-141-2015-zlc> [dostęp 23.12.2024]

<sup>3</sup> BIP AOTMiT 140/2015 ZLC. Remsima, infliximabum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg. EAN: 5909991086305. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4196-140-2015-zlc> [dostęp 23.12.2024]

<sup>4</sup> BIP AOTMiT 139/2015 ZLC. Remsima, infliximabum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg. EAN: 5909991086305. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4194-139-2015-zlc?highlight=WyJyZW1zaW1hll0=> [dostęp 23.12.2024]

<sup>5</sup> BIP AOTMiT 009/2015 ZLC. Remsima, infliximabum, 100 mg x 1 fiolka, EAN 5909991086305; w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0 Łuszczycza pospolita)”. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3833-009-2015-zlc?highlight=WyJyZW1zaW1hll0=> [dostęp 23.12.2024]

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach istniejących programów lekowych B.32, B.33, B.35, B.36, B.47, B.55
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1050.3, blokery TNF – infliksymab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Wnioskodawca nie zaproponował RSS

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe. Treść wskazania zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami.



Tabela 4.

Program	Nazwa handlowa infliksymabu i.v.		
B.32 ChLC			
B.33 RZS			
B.35 ŁZS			
B.36 ZZSK			
B.47 ŁP			
B.55 WZJG			

ChLC, choroba Leśniowskiego-Crohna; i.v., wstrzyknięcie dożylnie; ŁP, łuszczyca płackowata; ŁZS, łuszczykowe zapalenie stawów; RZS, reumatoidalne zapalenie stawów; WZJG, wrzodziejące zapalenie jelita grubego; ZZSK, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa



## 3.2. Problem zdrowotny

### 3.2.1. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

#### Definicja

Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. rheumatoid arthritis, RZS; ICD-10: M05, M06) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprecywiata w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS. Choroba Still'a to rzadka postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów. Powikłaniem RZS może być amyloidozą (skrobawica), polegająca na pozakomórkowym odkładaniu się amyloidu (biologicznie nieaktywne białko) czy wtórne zapalenie naczyń.

#### Rokowanie i przebieg naturalny

Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim dochodzi do niepełnosprawności. U ok 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ok 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. U ok 10% chorych remisje są długotrwałe, nawet kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg jest epizodyczny lub samoograniczający się.

Strategie wczesnego rozpoznania i intensywnego leczenia zmierzającego do osiągnięcia remisji mogą istotnie wpłynąć na stan zdrowia chorego, gdyż to pierwsze dwa lata choroby mają największy wpływ na rozwój niepełnosprawności. Chorzy żyją ok. 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (RZS przyspiesza rozwój miażdżycy), które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu. W przebiegu RZS może dojść do uszkodzenia narządów wewnętrznych (m.in. nerek, serca, płuc i narządu wzroku) oraz zakażeń. Zwiększa się również ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i depresji. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: starszy wiek, płeć męską, utrzymującą się dużą aktywność RZS i/lub wysokie wskaźniki stanu zapalnego, obecność RF lub przeciwciał anty-CCP i uszkodzenie stawów. RZS w sposób niezależny od leczenia immunosupresyjnego łączy się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza chłoniaków i białaczek (2-3-krotnie częściej). W okresie nasilenia choroby chory może wymagać zwolnienia chorobowego z pracy, zmiany wykonywanej pracy lub całkowicie jej zaniechania.

#### Leczenie

Celem leczenia jest remisja kliniczna wg definicji ACR i EULAR lub przynajmniej mała aktywność choroby, jeśli osiągnięcie remisji jest mało prawdopodobne. Cel ten powinien zostać osiągnięty w ciągu 6 mies., z zastrzeżeniem, że leczenie należy zmodyfikować lub zmienić, jeśli nie stwierdza się poprawy po 3 mies. jego stosowania. Stosowana terapia powinna być oparta na wspólnej decyzji pacjenta i lekarza.

Do leków stosowanych w terapii RZS zalicza się: klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (np. metotreksat); celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (np. tofacytynib); biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (np. inhibitory TNF-alfa jak infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab; inhibitor IL-6 jak tocilizumab; bloker cząstki CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen jak abatacept, czy przeciwciała monoklonalne przeciw limfocytom B CD20 jak rytuksymab); biopodobne leki modyfikujące przebieg choroby; niesteroidowe leki przeciwzapalne czy glikokortykosteroidy wstrzyknięcia dostawowe.

#### Epidemiologia

RZS trzykrotnie częściej dotyka kobiet, a szczyt występowania szacuje się między 4. a 5. dekadą życia. U ok. 10 - 20% chorych choroba rozpoczyna się po 65. roku życia i różnica między zachorowalnością kobiet i mężczyzn jest znacznie mniejsza niż w przypadku RZS u młodszych osób. Choroba dotyka 0,5-1,5% populacji ludzi dorosłych.

W Polsce szacuje się, że RZS dotyczy 0,9% populacji ludzi dorosłych, co oznacza, że schorzenie to przyczynia się do niepełnosprawności i/lub inwalidztwa blisko 400 tys. osób. Zgodnie z protokołem nr 182, z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (23.10.2024r.), we wszystkich programach leczenia biologicznego odnotowano 19 849 chorych z RZS.

Źródła: Interna Szczeklika 2024 (RZS); Protokół nr 182; AWA Jyseleca OT.4231.50.2022

### 3.2.2. Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

#### Definicja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. psoriatic arthritis, ŁZS; ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniastych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby. Choroba ta występuje u 10-40% chorych na łuszczycę.

#### Rokowanie i przebieg naturalny

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. Rozpoczyna się zwykle między 20. a 50. r.ż., zdarza się też postać młodzieńcza ŁZS. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze pojawiają się objawy stawowe. Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat.

ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry a częstość jednoczesnego występowania zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kroplistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci. Na podstawie obecności takich czynników jak zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgniastych oraz obecność palców paliczkowatych, wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem ciężkości choroby: postać łagodną, umiarkowaną oraz ciężką.

Nie jest znana przyczyna ŁZS. Prawdopodobnie choroba ta rozwija się na skutek predyspozycji genetycznych, a także urazów oraz zakażeń wirusowych i bakteryjnych, co jest związane z nieprawidłową odpowiedzią limfocytów T. Szacuje się, że ryzyko zachorowania u osób, których rodzice chorowali na ŁZS jest 50 krotnie większe niż w populacji ogólnej.

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą liczbą zajętych stawów, zmianami parametrów OB i CRP, niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia. ŁZS o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. W innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia.

#### Leczenie

Główny cel leczenia to długoterminowa optymalizacja jakości życia związanej ze zdrowiem, jak i zwalczanie zapalenia aż do uzyskania remisji lub małej aktywności choroby. Leczenie zależy od postaci i aktywności choroby, obejmując: edukację zdrowotną, rehabilitację, farmakoterapię, leczenie ortopedyczne i psychoterapię. Wśród opcji leczenia farmakologicznego wymienia się: leki pierwszego wyboru w postaci osiowej – niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy oraz leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD).

#### Epidemiologia

Częstość występowania ŁZS w populacji światowej wynosi od 0,05-1%. ŁZS występuje u 10-40% chorych na łuszczycę skóry. Uważa się jednak, że jest ono zbyt rzadko rozpoznawane.

Na podstawie danych przedstawionych w Mapach Potrzeb Zdrowotnych (MPZ), w 2021 roku w Polsce na ŁZS chorowało łącznie 43 263 osób, tj. ok. 113 osób na 100 tys. osób (według definicji I<sup>6</sup>), 46 462 osób, tj. ok. 122 osób na 100 tys. osób (według definicji II). W 2021 roku w Polsce ŁZS rozpoznano u 2 654 osób, tj. u ok. 7 na 100 tys. osób (według definicji I) oraz 2 957 osób, tj. ok. 8 na 100 tys. osób (według definicji II).

<sup>6</sup> Definicja I - osoba uznana jest za chorującą na ŁZS, jeżeli co najmniej jeden raz miała wizytę z kodem ICD-10 M07.0, M07.1, M07.2, M07.3 lub L40.5 w dowolnym rodzaju świadczeń i jednocześnie zrealizowała co najmniej jedną receptę refundowaną na lek, której substancją czynną jest Methotrexatum (ATC L01BA01, ATC L04AX03) lub Sulfasalazinum (ATC A07EC01) lub Leflunomidum (ATC L04AA13) lub Ciclosporinum (ATC L04AD01, ATC S01XA18).

Definicja II – osoba jw. (w definicji I) LUB miała co najmniej trzy wizyty z kodem ICD-10 M07.0, M07.1, M07.2, M07.3 lub L40.5 w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS) lub lecznictwie szpitalnym (rodzaj świadczeń 2, 3) na oddziale lub w poradni reumatologicznej.

Zgodnie z protokołem nr 182, z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (23.10.2024 r.), we wszystkich programach leczenia biologicznego odnotowano 6 851 chorych z ŁZS.

Źródła: Interna Szczeklika 2024 (ŁZS); Protokół nr 182; AWA Bimzeln OT.423.1.6.2024, MPZ

### 3.2.3. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

#### Definicja

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK, ang. ankylosing spondylitis, ICD-10 M45) to przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny o nieznannej etiologii, obejmujący głównie stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.

#### Rokowanie i przebieg naturalny

Zagrożenie niepełnosprawnością związane głównie z zajęciem stawów biodrowych i zesztywnieniem szyjnego odcinka kręgosłupa. Skrócony czas przeżycia wskutek amyloidozy, złamań kręgosłupa i zmian narządowych oraz częstszego współistnienia chorób sercowo-naczyniowych.

Rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko po 40. r.ż., 2–3 razy częściej u mężczyzn. Mogą występować okresy zaostrzeń i remisji, ale często przebieg jest przewlekły i postępujący.

1. Objawy ogólne: stan podgorączkowy, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia.

2. Zmiany w układzie ruchu: charakterystyczny (u 80% chorych) ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, promieniujący do pachwin, pośladków i stawów kolanowych, zwykle tępy, trudny do umiejscowienia, jednostronny lub obustronny, przerywany, po kilku miesiącach stały. Objawy zapalenia stawów skokowych lub kolanowych (u 10–20%), przyczepów ścięgna Achillesa lub rozciągna podeszwowego, innych stawów (najczęściej biodrowego i ramiennego, rzadziej skroniowo-żuchwowego i in.). Ból często nasila się w nocy, rano dołącza się uczucie sztywności. Natężenie bólu zmniejsza się po wykonaniu ćwiczeń fizycznych. Ból i ograniczenie ruchomości kręgosłupa narastają stopniowo w miarę obejmowania przez proces zapalny coraz wyższych odcinków kręgosłupa. Odcinek lędźwiowy: zniesienie fizjologicznej lordozy. Odcinek piersiowy: ból w obrębie klatki piersiowej, nasilający się przy oddychaniu, promieniujący od kręgosłupa ku przodowi, wzdłuż żeber (co odróżnia go od bólu opłucnowego); często zwiększenie kifozy, ograniczenie ruchomości oddechowej klatki piersiowej (także w wyniku zmian zapalnych przedniej ściany klatki piersiowej – chrząstkozrostów mostka, stawów mostkowo-obojczykowych i mostkowo-żebrowych); zanik mięśni przykręgosłupowych („plecy wyprasowane”). Odcinek szyjny – ograniczenie, później utrata ruchomości, często zniesiona lordoza lub wytworzenie kifozy; uraz może łatwo spowodować złamanie. Utrata prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego usztywnienie oraz częste równoczesne zmiany w stawach obwodowych przyczyniają się do zmiany postawy i powstania przykurczów w obrębie kończyn.

3. Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej (u ~1/3 chorych): ból, zaczerwienienie, upośledzenie widzenia, światłowstręt; objawy ustępują po 4–8 tyg., ale mogą nawracać. Jeśli wcześniej nie podjęto właściwego leczenia, może dojść do jaskry i utraty wzroku.

4. Zmiany w układzie krążenia (u <10% chorych): niedomykalność zastawki aortalnej, zaburzenia przewodzenia (blok AV II° i III°) i rytmu serca (migotanie przedsionków).

5. Inne objawy: włóknienie w górnych płatach płuc; białkomocz; objawy neurologiczne w przypadku podwichnięcia w stawie szczytowo-obrotowym lub szczytowo-potylicznym, bądź złamania kręgu szyjnego; często choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, do której przyczyniają się też NSLPZ; ból, sztywność poranna i stałe uczucie zmęczenia utrudniają aktywność życiową i są przyczyną depresji.

#### Leczenie

Niefarmakologiczne: edukacja chorego i fizjoterapia. Podstawą zapobiegania sztywnieniu tkanek kręgosłupa i stawów obwodowych jest kinezyterapia (ćwiczenia pod kierunkiem fizjoterapeuty, a następnie w domu); wykorzystuje się też fizykoterapię i balneoterapię.

Farmakologiczne: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ), leki przeciwbólowe, glikokortykosteroidy (GKS), leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh).

Operacyjne: do rozważenia endoprotezoplastyka stawu biodrowego u chorych z silnym bólem i/lub dużą niesprawnością i destrukcją stawu w RTG, niezależnie od wieku. Nie zaleca się planowej osteotomii kręgosłupa u dorosłych chorych ze znaczną kifozą, ale leczenie takie można rozważyć w szczególnych sytuacjach.

### Epidemiologia

Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,3 – 1,5% populacji; w Europie Środkowej wynosi 0,3 – 0,5%. Zapadalność roczna wynosi 0,5 – 14 / 100 000.

Zgodnie z protokołem nr 182, z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (23.10.2024 r.), we wszystkich programach leczenia biologicznego odnotowano 9 187 chorych z ZZSK.

Źródła: Interna Szczeklika 2024 (ZZSK); Protokół nr 182; AWA Bimzeln OT.423.1.4.2024

## 3.2.4. Łuszczyca plackowata

### Definicja

Łuszczyca (ang. psoriasis, ICD-10 L40) jest niezakaźną, przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami skórnymi wynikającymi z nadmiernego rogowacenia naskórka. Przyczyna łuszczycy pozostaje ciągle nie w pełni wyjaśniona. Na rozwój choroby mają wpływ czynniki: genetyczne (m.in. polimorfizm genu HLA-Cw6), immunologiczne (zaburzenia funkcjonowania zlokalizowanych w naskórku komórek Langerhansa oraz mechanizmy zależne od limfocytów T, zwłaszcza Th1 i Th17), środowiskowe (infekcje, niektóre, stres, palenie tytoniu, picie alkoholu, ciąża i poród, menopauza).

Wyróżnia się 2 typy łuszczycy zwykłej:

- typ I wykazuje silny związek z predyspozycją genetyczną, rozpoczyna się zwykle przed 40. rokiem życia, często w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym, cechuje go cięższy przebieg w porównaniu z typem II, trudniej reaguje na leczenie
- typ II to tzw. łuszczyca dorosłych, zaczyna się zazwyczaj między 50. a 70. rokiem życia.

Dziedziczenie łuszczycy ma charakter wielogenowy. Ryzyko zachorowania na łuszczycę dziecka zdrowych rodziców wynosi 1–2%, gdy na łuszczycę choruje jedno z rodziców wzrasta do 10–20%, przy obojgu rodzicach chorych na łuszczycę sięga 50–70%.

Łuszczyca jest najczęściej rozpoznawaną chorobą dermatologiczną. Jej rodzaje różnią się wyglądem, lokalizacją, intensywnością zabarwienia wykwitów, charakterem łuski.

- Łuszczyca zwyczajna (plackowata; ŁP) występuje najczęściej (dotyczy nawet 90% chorych). Typowe dla niej zmiany są wypukłe, okrągłe lub owalne, pokryte łuską, wyraźnie oddzielone od zdrowej skóry, o zlokalizowane na nogach, ramionach, kolanach i łokciach, plecach, głowie, rzadziej na twarzy, dłoniach, stopach czy brzuchu.
- Łuszczyca krostkowa – zajęta zmianami skóra jest czerwona, opuchnięta i pokryta krostami z wydzieliną ropną. Ten rodzaj łuszczycy występuje w dwóch postaciach: uogólnionej (jest to jedna z najcięższych postaci łuszczycy) oraz miejscowej (na dłoniach i stopach).
- Łuszczyca stawowa, czyli łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) manifestuje się przewlekłym zapaleniem stawów z łuszczycą lub bez łuszczycy skóry.
- Łuszczyca paznokci może współistnieć ze zmianami skórnymi lub stanowić jedyny objaw choroby. Jej objawem jest naporstkowanie – w płytce paznokciowej powstają punktowe wgłębienia ułożone liniowo lub przypadkowo.
- Łuszczyca kropelkowa (kropelkowata) – zmiany mają kształt niewielkich grudek na czubku głowy, kończynach czy tułowiu. Może pojawić się po infekcjach, najczęściej gardła.
- Łuszczyca wysiękowa (odwrócona) występuje w fałdach skórnych (pod pachami, w pachwinach, pod biustem).
- Łuszczyca owłosionej skóry głowy – ostro odgraniczone, czerwone plamy lub tarczki pokryte srebrzystymi łuskami mogą wychodzić poza owłosioną skórę głowy, na czoło, kark i uszy. Towarzyszy im świąd. Zmiany mogą być mylone z łojotokowym zapaleniem skóry lub grzybicą.

### Rokowanie i przebieg naturalny

Łuszczyca jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia, wpływającą negatywnie na wszystkie aspekty życia codziennego i relacje z innymi ludźmi. Powoduje poczucie stygmatyzacji i nierzadko przyczynia się do zaburzeń lękowych, depresji i nałogów. Chorzy mają ograniczenia sprawności fizycznej i funkcjonowania psychicznego.

Zwraca się także uwagę, że łuszczyca predysponuje nie tylko do rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS, u około 30% pacjentów w trakcie trwania choroby występują również objawy ŁZS), lecz także szeregu innych schorzeń ogólnoustrojowych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń gospodarki lipidowej i ostatecznie może doprowadzić do zespołu metabolicznego. Liczne badania epidemiologiczne dowodzą częstszego współistnienia zaburzeń metabolicznych (insulinooporności, dyslipidemii aterogennej, nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego) u chorych z łuszczycą, zwłaszcza z przypadkami o ciężkim przebiegu. Ponad dwukrotnie częstsze występowanie otyłości u pacjentów chorych na łuszczycę o ciężkim przebiegu warunkuje większe wydzielanie aktywnych metabolicznie adipokin, których stężenie koreluje z nasileniem procesu chorobowego i wpływa na rozwój dalszych zaburzeń metabolicznych. Może to skutkować większą zapadalnością chorych z łuszczycą na choroby sercowo-naczyniowe, a także zwiększoną śmiertelnością z tego powodu.

### Leczenie

Celem leczenia zmian skórnych w przebiegu łuszczycy jest pełna kontrola objawów choroby, czyli pełne ustąpienie zmian skórnych. Powyższy cel nie zawsze jest jednak możliwy do osiągnięcia, zwłaszcza u pacjentów z dużym nasileniem choroby. Z tego względu leczenie można uznać za skuteczne, jeśli w jego wyniku udaje się uzyskać redukcję wskaźnika PASI i/lub DLQI na odpowiednim poziomie (szczegóły w PTD 2020).

Chorzy z łuszczycą łagodną mogą być leczeni tylko lekami miejscowymi, natomiast pacjenci z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej powinni otrzymać dodatkowo leki ogólne lub fototerapię. W pewnych sytuacjach klinicznych (np. istotne zajęcie przez chorobę widocznych części skóry, nasilone zajęcie skóry owłosionej głowy, okolic narządów płciowych, istotne zajęcie rąk lub stóp, niemożność wykonywania zawodu z powodu zmian łuszczycowych) leczenie ogólne jest zalecane nawet w przypadkach sklasyfikowanych jako łuszczyca łagodna. Zastosowania leczenia ogólnego mogą wymagać wszystkie odmiany łuszczycy krostkowej – zarówno łuszczyca krostkowa uogólniona, jak i łuszczyca krostkowa ograniczona (łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew, zapalenie ciągłe krostkowe kończyn), łuszczycowe zapalenie stawów lub łuszczyca paznokci

### Epidemiologia

Łuszczyca dotyczy około 2% populacji w Europie i Stanach Zjednoczonych, w Azji i Afryce występuje rzadziej. Częstość występowania łuszczycy w populacji polskiej określa się na ok. 3%.

Według danych z MZ z 2019 roku, rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce w całej populacji wyniosła 0,13%, co przekłada się na ok. 28,2 tys. przypadków (chorobowość odpowiednio – 2,19% i 239,1 tys. przypadków). Współczynnik zapadalności rejestrowanej w całej populacji wyniósł 73,2 na 100 tys. ludności (współczynnik chorobowości – 622,2 / 100 tys.).

Zgodnie z danymi udostępnionymi na stronie internetowej Statystyki NFZ w 2023 r. w programie lekowym B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0) leczonych było 4 532 pacjentów.

Źródła: PTD 2020; Statystyki NFZ; AWA Skyrizi OT.4231.41.2022

## 3.2.5. Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)

### Definicja

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC, ICD-10: K50) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu; typowe są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone odcinkami zdrowymi. Etiologia nie jest znana, ale istotną rolę prawdopodobnie odgrywa mikrobiota jelitowa, modyfikowana przez czynniki środowiskowe, m.in. dietę. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadzi do jej zniszczenia i włóknienia oraz powstania przetok i zwężeń.

### Rokowanie i przebieg naturalny

Przebieg naturalny: choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, zwykle naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczną niepełnosprawność oraz konieczność operacji z powodu powikłań choroby (w ciągu 20 lat trwania choroby u prawie 50% chorych wystąpią powikłania jelitowe, częściej w przypadku zmian w okolicy krętniczej, krętniczo-kątniczej lub w bliższym odcinku przewodu pokarmowego); nawroty po operacji do 70%.

Powikłaniami miejscowymi są przetoki zewnętrzne (okołodobytowe, jelitowo-skórne) i wewnętrzne (między jelitem cienkim a kątnicą, inną pętlą jelita cienkiego, esicą, pęcherzem moczowym i pochwą), ropnie międzypętlowe

i znaczne zwężenie światła jelita z objawami niepełnej niedrożności, rzadko ostra niedrożność jelit, masywny krwotok, wolna perforacja z rozlanym zapaleniem otrzewnej. Zwiększenie ryzyka raka jelita grubego, ale mniejsze niż w WZJG.

Powikłania pozajelitowe są takie jak WZJG (rozdz. 3.2.6.), a ponadto często występują: kamica żółciowa (30% chorych z zajęciem jelita krętego), palce pałeczkowate (40–60% pacjentów z ciężkimi rzutami choroby) i kamica moczowa (10%).

### Leczenie

Zalecenia ogólne obejmują zaprzestanie palenia tytoniu (ma duże znaczenie w zapobieganiu nawrotów), unikanie innych czynników powodujących zaostrzenia (zakażenie, NSLPZ, stres), uzupełnianie niedoborów (leczenie odwodnienia, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, hipoalbuminemii i niedokrwistości; w postaci z zajęciem jelita krętego lub po jego wycięciu – niedoboru witaminy B<sub>12</sub>).

Leczenie żywieniowe służy wspomagająco w aktywnej fazie choroby. U dorosłych nie zaleca się stosowania samego leczenia żywieniowego w indukcji remisji, z wyjątkiem chorych niewyrażających zgody na farmakoterapię. Uzupełniające lub całkowite żywienie pozajelitowe ma znaczenie w ChLC z przetokami, w zespole krótkiego jelita i leczeniu niedożywienia.

Swoiste leczenie farmakologiczne obejmuje GKS, leki immunosupresyjne, leki biologiczne (infliksymab, adalimumab, wedolizumab, ustekinumab, ryzankinumab), leki małocząsteczkowe takie jak upadacytynib (inhibitor kinaz janusowych), czy antybiotyki w leczeniu przetok okołoodbytowych. Dodatkowo w leczeniu objawowym stosuje się leki przeciwbólowe i przeciwbiegunkowe. Stosuje się również leczenie operacyjne. Terapie dostosowuje się w do lokalizacji i aktywności choroby.

### Epidemiologia

Według danych z MPZ w 2021 roku rejestrowana zapadalność na ChLC w Polsce w całej populacji wyniosła 1 059 nowych zachorowań, tj. 2,8 na 100 tys. ludności. Na podstawie danych dot. chorobowości rejestrowanej liczba chorych w tym roku wyniosła 25 146 osób, tj. 66 chorych na 100 tys. ludności.

Zgodnie z danymi udostępnionymi na stronie internetowej Statystyki NFZ w 2023 r. w programie lekowym B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50) leczonych było 3 361 pacjentów.

Źródła: Interna Szczeklika 2024 (ChLC); Statystyki NFZ; MPZ; mp.pl (ChLC)

## 3.2.6. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

### Definicja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis, ICD-10: K51) jest rozlanym nieswoistym zapaleniem błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w cięższych przypadkach do powstania owrzodzeń. Należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii.

### Rokowanie i przebieg naturalny

Przebieg choroby jest zróżnicowany, okresy remisji występują zazwyczaj na przemian z zaostrzeniami stanu zapalnego, który nierzadko prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia jelita grubego. Wiązać się to może z ryzykiem wystąpienia powikłań choroby, z rakiem jelita grubego łącznie. Przebieg naturalny: przewlekły, najczęściej z ostrymi rzutami i remisjami. Czynniki wywołujące rzuty: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (zwłaszcza NSLPZ), zakażenia jelit i innych narządów leczone antybiotykami.

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej. Należy jednak podkreślić, że WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu. Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (<40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę. U około 10-30% chorych z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niepomyślne.

Do powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną (najczęstsza, ok. 13% chorych), ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), rak jelita grubego, będący odległym skutkiem choroby (u ok. 2% chorych po 10 latach trwania WZJG i u 8% chorych po 20 latach). Do innych powikłań jelitowych należą: perforacja okrężnicy, krwotok z jelita grubego, zwężenia jelita, przetoki, ropnie i szczeliny. Ponadto w chorobach zapalnych jelit często występują objawy pozajelitowe dotyczące skóry, stawów oraz oczu. Dodatkowo towarzyszyć im mogą rzadkie choroby autoimmunologiczne (spondyloartropatia, powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych).

## Leczenie

Celem leczenia jest indukcja remisji choroby, tj. wygojenie błony śluzowej (ustąpienie zmian zapalnych) oraz jej podtrzymanie. W postaci lewostronnej można stosować leki miejscowo: w przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy – czopki, piankę lub wlewki, a w przypadku zmian w okrężnicy zstępującej – wlewki. W leczeniu stosuje się m.in. aminosalicylany, GKS, leki immunosupresyjne, leki małowcząsteczkowe (takie jak inhibitory kinaz janusowych – tofacytynib, filgotynib, upadacytynib; analogi sfingozyny – ozanimod, etrasymod) oraz leki biologiczne (infliksymab, adalimumab, golimumab, wedolizumab, ustekinumab, mirikizumab). Zastosowanie znajdują również metody nefarmakologiczne (np. unikanie stresu, zakażeń przewodu pokarmowego, przyjmowania antybiotyków doustnych i NSLPZ, wyeliminowanie mleka z diety) oraz postępowanie operacyjne.

## Epidemiologia

Według danych z MPZ w 2021 roku rejestrowana zapadalność na WZJG w Polsce w całej populacji wyniosła 2 708 nowych zachorowań, tj. 7,1 na 100 tys. ludności. Na podstawie danych dot. chorobowości rejestrowanej MPZ liczba chorych w tym roku wyniosła 77 073 osób, tj. 202,4 chorych na 100 tys. ludności.

Zgodnie z danymi udostępnionymi na stronie internetowej Statystyki NFZ w 2023 r. w programie lekowym B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51) leczonych było 2 823 pacjentów.

Źródła: Interna Szczeklika 2024 (WZJG); Statystyki NFZ; MPZ; AWA Entyvio OT.4231.50.2021

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### 3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

Według danych Statystyka NFZ liczba dorosłych pacjentów stosujących infliksymbab (INF) dożylnie (i.v.) w roku 2022 łącznie w programach lekowych B.33, B.35, B.36, B.47, B.32 i B.55 wyniosła 2 742, łączna kwota refundacji INF i.v. to 15 290 757,48. W 2023 odnotowano wzrost liczby pacjentów stosujących INF i.v. do poziomu 3 303. Łączna kwota refundacji INF i.v. w 2023 roku to 19 460 584,21 zł.

**Tabela 5. Liczba pacjentów i koszt refundacji infliksymbabu i.v. w poszczególnych programach lekowych w roku 2023**

Program lekowy	2022 Liczba pacjentów / Kwota refundacji [zł]	2023 Liczba pacjentów / Kwota refundacji [zł]
B.33 Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)	83 343 665,55	85 350 920,40
B.35 Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)	78 486 714,86	74 486 834,57
B.36 Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)	170 1 055 810,10	175 1 085 483,09
B.47 Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)	89 545 448,44	72 444 882,23
B.32 Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)	1 484 9 004 847,19	1 751 11 413 031,64
B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)	852 3 854 271,34	1 146 5 679 432,29
<b>Łącznie</b>	<b>2 742</b> <b>15 290 757,48</b>	<b>3 303</b> <b>19 460 584,21</b>

#### 3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 10 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi od Konsultant Wojewódzkiej (KW) w dz. gastroenterologii – prof. Elżbiety Poniewierki oraz Konsultanta Krajowego (KK) w dz. gastroenterologii – prof. Jarosława Reguły. Opinia KK w dz. gastroenterologii odnosiła się tylko do zmian w treści programów lekowych B.32 (ChLC) oraz B.55 (WZJG), dlatego też odpowiedni komentarz w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 7 niniejszej AWA.

Zgodnie z opinią KW w dz. gastroenterologii blisko 90% obecnie leczonych INF i.v. w ramach obowiązującego programu lekowego dot. ChLC i WZJG skorzystałoby z refundacji ww. leku podawanego podskórnie.

**Tabela 6. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej**

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których INF s.c. byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
prof. Elżbieta Poniewierka (KW w dz. gastroenterologii)	<b>ChLC</b>			
	25 000	5/100 000	90% pacjentów w obecnym PL stosujących INF	Szacunki własne
	<b>WZJG</b>			
	80 000	15/100 000	90% pacjentów w obecnym PL stosujących INF	Szacunki własne

ChLC, choroba Leśniowskiego-Crohna, INF s.c., infliksymbab podawany drogą podskórną; KK/KW, Konsultant Krajowy/Wojewódzki; PL, program lekowy; WZJG, wrzodziejące zapalenie jelita grubego



### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W odnalezionych dokumentach wytycznych praktyki klinicznej zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa (w tym infliksymabu, jako jednej z opcji terapeutycznych) w leczeniu pacjentów z RZS (EULAR 2022, ACR 2021), w leczeniu dorosłych pacjentów z ŁZS (EULAR 2024, PANLAR 2024, GRAPPA 2021), w leczeniu chorych z aktywnym ZZSK z niezadowolającą odpowiedzią na standardowe leczenie (ASAS-EULAR 2022, PANLAR 2023, ACR/SAA/SPARTAN 2019) oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą (PTD 2020, EroGuiDerm 2024, AD-NPF 2019). W żadnym z ww. dokumentów, nie odniesiono się do podskórnej drogi podania infliksymabu.

W leczeniu dorosłych pacjentów z ChLC zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa (w tym infliksymabu i adalimumabu), obok wedolizumabu, ustekinumabu oraz upadacytynibu, jako jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w indukcji i podtrzymaniu remisji (PTG-E 2021, ECCO 2024, AGA 2021). W rekomendacjach ECCO 2024 odniesiono się do podskórnej drogi podania infliksymabu, wskazując, iż jest to skuteczna opcja w ramach leczenia podtrzymującego dla osób reagujących na dożylną indukcję infliksymabem.

W odnalezionych dokumentach zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa (w tym infliksymabu, adalimumabu i golimumabu), obok wedolizumabu, ustekinumabu oraz tofacytynibu, jako jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w indukcji i podtrzymaniu remisji w leczeniu pacjentów z WZJG (PTG-E 2023, ECCO 2022, AGA 2024). W rekomendacjach AGA 2024 odniesiono się do podskórnej drogi podania infliksymabu, wskazując, iż postaci do podawania podskórnego infliksymabu wykazały porównywalną skuteczność do odpowiednich dawek podtrzymujących podawanych dożylnie. W rekomendacjach PTG-E 2023 wskazano na fakt, iż ostatnio w Europie została dopuszczona także podskórna forma leku.

##### 3.4.1.1. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

W dniu 10.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie zaleceń dot. postępowania w **reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)**.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- Agency for Health Research and Quality (AHRQ, <http://www.ahrq.gov/>);
- American College of Rheumatology (ACR, <https://www.rheumatology.org/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- British Society for Rheumatology (BSR, [www.rheumatology.org.uk](http://www.rheumatology.org.uk));
- Canadian Rheumatology Association (CRA, [www.rheum.ca](http://www.rheum.ca));
- European League Against Rheumatism (EULAR, <https://www.eular.org/>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC, <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance>);
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>);
- TripDatabase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto korzystano z bazy PubMed, używając haseł związanych z omawianą jednostką chorobową oraz wyszukiwanym rodzajem publikacji („guideline”, „management”, „recommendation” oraz „consensus”).

Dokonano aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w ramach AWA Jyseleca dotyczącej oceny filgotynibu w leczeniu chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (OT.4231.50.2022).

Wyszukiwanie ograniczono do najważniejszych wytycznych opublikowanych 5 lat wstecz. Włączono dwa dokumenty wytycznych: europejskie – EULAR 2022 oraz amerykańskie – ACR 2021.

W odnalezionych dokumentach **zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa** (w tym infliksymbabu, jako jednej z opcji terapeutycznych) **w leczeniu pacjentów z RZS**. Nie odniesiono się do podskórnej drogi podania infliksymbabu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia RZS**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EULAR 2022 (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia RZS</b></p> <p><u>W wytycznych przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowania w leczeniu RZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• konwencjonalnych syntetycznych DMARDs: metotreksat (MTX), leflunomid, sulfasalazyna;</li> <li>• glikokortykosteroidów (GKS);</li> <li>• biologicznych DMARDs: inhibitory czynnika martwicy nowotworów [TNF] - adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymbab, abatacept, rytuksymbab, tocilizumab, sarilumab;</li> <li>• biopodobnych DMARD;</li> <li>• celowanych syntetycznych DMARDs: inhibitory kinazy janusowej (JAK) - tofacytynib, baricytynib, filgotynib, upadacytynib.</li> </ul> <p>Rekomendacje</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby DMARDs, należy rozpocząć po zdiagnozowaniu RZS. [1a, A]</li> <li>2. Celem leczenia powinno być osiągnięcie trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby. [1a, A]</li> <li>3. Leczenie powinno być zmodyfikowane po 3 miesiącach bez osiągnięcia poprawy lub 6 miesiącach bez osiągnięcia celu terapeutycznego. [2b, B]</li> <li>4. Metotreksat powinien być stosowany w I linii leczenia. [1, A]</li> <li>5. W razie przeciwwskazań lub nietolerancji MTX, należy rozważyć zastosowanie leflunomidu lub sulfasalazyny w leczeniu pierwszego rzutu. [1a, A]</li> <li>6. Krótkoterminowe stosowanie glikokortykosteroidów należy rozważyć podczas rozpoczynania lub zmiany klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby csDMARDs, w różnych schematach dawkowania i drogach podawania, ale należy zmniejszać i ograniczać stosowanie tych leków tak szybko, jak to możliwe klinicznie. [1a, A]</li> <li>7. Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty w I linii przy zastosowaniu klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby csDMARDs, należy rozważyć inne csDMARDs, o ile nie występują niekorzystne czynniki prognostyczne. [5, D]</li> <li>8. Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu csDMARDs w I linii leczenia, a są obecne niekorzystne czynniki prognostyczne, należy włączyć biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby bDMARDs (abatacept, rytuksymbab, sarilumab, tocilizumab oraz inhibitory TNF: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymbab); inhibitory JAK można rozważyć, ale należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka. [skuteczność 1a, A; bezpieczeństwo 1b, B]</li> <li>9. bDMARDs i tsDMARDs należy stosować łącznie z csDMARDs, u pacjentów, którzy nie mogą stosować jednocześnie csDMARDs, większą korzyść mogą przynieść inhibitory IL – 6 i tsDMARDs w porównaniu z innymi bDMARDs. [1a, A]</li> <li>10. Jeżeli leczenie bDMARDs lub tsDMARDs nie przyniosło oczekiwanych efektów, należy rozważyć włączenie innego bDMARDs lub tsDMARDs (inhibitora JAK). Jeżeli leczenie TNFi nie było skuteczne, można zastosować lek o innym mechanizmie lub drugi TNF/inhibitor IL-6.</li> <li>11. W przypadku trwałej remisji po zmniejszeniu dawki GKS, można rozważyć zmniejszanie dawek bDMARD, DMARD (bDMARDs/tsDMARDs i/lub csDMARDs). [1b, A]</li> </ol> <p><i>Poziom dowodów: 1a – dowody z metaanaliz RCT; 1b – dowody z co najmniej 1 RCT; 2 – dowody z co najmniej 1 quasi-eksperymentalnego badania klinicznego; 3 – dowody z badania opisowego 4 – dowody z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów w danej dziedzinie; 5 – bd.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1; B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1; C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1 lub 2; D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: EULAR.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ACR 2021 (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia RZS</b></p> <p><u>Zalecenia ograniczone są do stosowania DMARD zatwierdzonych przez FDA do leczenia RZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>csDMARDs: hydroksychlorochina, sulfasalazyna, metotreksat, leflunomide;</li> <li>bDMARDs: inhibitory TNF (etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol), abatacept, inhibitor IL-6 (tocilizumab, sarilumab), przeciwciała anti-CD20 (rytuksymab);</li> <li>tsDMARDs: inhibitory JAK (tofacytynib, baricytynib, upadacytynib).</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: Deklaracja autorów została przedstawiona w dokumencie rekomendacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>

ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology

### 3.4.1.2. Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

W dniu 16.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie aktualnych zaleceń dot. leczenia chorych z **łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS)**.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- American College of Rheumatology (ACR, <https://www.rheumatology.org/>);
- British Society for Rheumatology (BSR, <https://www.rheumatology.org.uk/>);
- European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR, <https://www.eular.org/>);
- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, (GRAPPA, <https://www.grappanetwork.org/>);
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD, <https://www.ptderm.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>);
- Trip Database (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto korzystano z bazy PubMed, używając haseł związanych z omawianą jednostką chorobową oraz wyszukiwanym rodzajem publikacji („guideline”, „management”, „recommendation” oraz „consensus”).

Dokonano aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w ramach AWA Bimzeln dotyczącej oceny bimekizumabu w leczeniu chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (OT.423.1.6.2024).

Wyszukiwanie ograniczono do najważniejszych wytycznych opublikowanych 5 lat wstecz. Odnaleziono trzy dokumenty wytycznych: europejskie – EULAR 2024, amerykańskie – PANLAR 2024 i międzynarodowe - GRAPPA 2021.

W odnalezionych dokumentach **zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa** (w tym infliksymabu, jako jednej z opcji terapeutycznych) **w leczeniu dorosłych pacjentów z ŁZS**. Nie odniesiono się do podskórnej drogi podania infliksymabu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia ŁZS**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EULAR 2024 (Europa)	<p><b>Wytyczne dot. farmakoterapii łuszczycowego zapalenia stawów</b></p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów i niedostateczną odpowiedzią na co najmniej jeden csDMARD należy rozpocząć leczenie bDMARD [poziom dowodów: 1a; stopień rekomendacji: A; poziom zgodności: 9,5 (1,3)];</li> <li>U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym bDMARD lub kiedy leczenie bDMARD nie jest właściwe, może zostać rozważona terapia inhibitorami JAK (TOF lub UPA), ale mając na uwadze wszelkie względy bezpieczeństwa* [poziom dowodów: 1b; 4a; stopień rekomendacji: B; Da; poziom zgodności: 9.1 (1.5)];</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z łagodną chorobą i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden csDMARD, u których występują przeciwwskazania do stosowania bDMARD i inhibitorów JAK*, należy rozważyć zastosowanie inhibitora PDE4 [poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 8.7 (1.1)];</li> <li>• U pacjentów z wyraźnym zapaleniem przyczepów ścięgniętych i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie bDMARD [poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.5 (0.9)];</li> <li>• U pacjentów z istotną chorobą osiową, którzy nie odpowiadają na NLPZ, należy rozważyć leczenie IL-17Ai, inhibitorami TNF, IL-17 A/F lub inhibitorami JAK* [poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.4 (1.3)];</li> <li>• Wybór sposobu leczenia powinien odzwierciedlać objawy inne niż mięśniowo-szkieletowe związane z łuszczycowym zapaleniem stawów; w tym przy klinicznie istotnym zajęciu skóry, w pierwszej kolejności należy rozważyć inhibitory IL-17A, IL-17A/F, IL-23 lub IL-12/23; u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka przeciwciała monoklonalne anty-TNF, natomiast u pacjentów z IBD przeciwciała monoklonalne anty-TNF, inhibitory IL-23, IL-12/23 lub inhibitory JAK [poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.6 (0.7)];</li> <li>• U pacjentów, z niewystarczającą odpowiedzią na terapię lub z przeciwwskazaniami do stosowania bDMARD lub inhibitorów JAK, należy rozważyć terapię za pomocą innego bDMARD lub inhibitora JAK*, w tym jedną zmianę w obrębie klasy [poziom dowodów: 1ba 4b; stopień rekomendacji: C; poziom zgodności: 9.5 (0.7)];</li> <li>• U pacjentów z trwałą remisją można rozważyć zmniejszanie dawek DMARD [poziom dowodów: 2b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.4 (1.2)].</li> </ul> <p>*W przypadku stosowania inhibitorów JAK należy zachować ostrożność u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, u pacjentów obecnie lub w przeszłości palących, z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub z innymi czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego oraz ze znanymi czynnikami ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ze względu na zwiększone ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i nowotworowych obserwowanych podczas stosowania tofacytynibu przez starszych pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji oparte na klasyfikacji Oxford Evidence Based Medicine: 1a – przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych; 1b – randomizowane badania kliniczne; 3b – badania z kontrolą przypadków; 4 – serie przypadków; 5 – opinie ekspertów bez oceny krytycznej.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji: A – spójne badania poziomu 1; B – spójne badania poziomów 2/3 lub ekstrapolacja z badań poziomu 1; C – badania poziomu 4 lub ekstrapolacja z badań poziomu 2/3; D – badania poziomu 5 lub niepokojąco niespójne/niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.</i></p> <p><i>Średni poziom zgodności ekspertów w skali 0-10 (SD).</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Przedstawiono konflikty interesów autorów.</i></p> <p><i>Finansowanie: EULAR (QoC016).</i></p>
<p><b>PANLAR 2024 (Ameryka Płn. i Płd.)</b></p>	<p><b>W wytycznych przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia łuszczycowego zapalenia stawów</b></p> <p>Rekomendacje dot. leczenia za pomocą bDMARD i tsDMARD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zajęciem tkanek obwodowych (zapalenie stawów i/lub zapalenie palców) oraz niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden csDMARD zdecydowanie zaleca się stosowanie bDMARD, JAKi lub PDE4i [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: umiarkowany];</li> <li>• U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz niewystarczającą odpowiedzią na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub wstrzyknięcia kortykosteroidów (CS) zdecydowanie zaleca się stosowanie bDMARD, JAKi lub PDE4i [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: umiarkowany];</li> <li>• bDMARD (TNFi lub IL-17i) lub JAKi jest zdecydowanie zalecany u pacjentów z ŁZS i przeważnie aktywną chorobą osiową oraz niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ. IL-17i powinno być preferowane w przypadkach istotnego zaangażowania skóry [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: umiarkowany];</li> <li>• Monoterapia lekami biologicznymi jest zdecydowanie zalecana. Zdecydowanie zaleca się również wstrzymanie csDMARD u pacjentów podczas terapii skojarzonej [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: niski];</li> <li>• Zmiana leku biologicznego na inny lub cykliczne stosowanie innego leku biologicznego z tej samej klasy, JAKi lub PDE4i jest zdecydowanie zalecane u dorosłych chorych na łuszczycowe zapalenie stawów i zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniętych i (lub) zapalenie palców oraz nietolerancję lub niepełną odpowiedź na bDMARD [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: niski];</li> <li>• Leki biopodobne są zdecydowanie zalecane jako opcja leczenia u dorosłych chorych na łuszczycowe zapalenie stawów wymagających leczenia biologicznego [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: niski].</li> </ul> <p><i>Wytyczne opracowano zgodnie z metodologią GRADE.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Przedstawiono konflikty interesów autorów.</i></p> <p><i>Finansowanie: Finansowanie zapewnił PANLAR.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
GRAPPA 2021 (Świat)	<b>Terapie rekomendowane w leczeniu ŁZS przez Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA):</b>		
	<b>Wskazanie</b>	<b>Rekomendacja pozytywna</b>	<b>Rekomendacja warunkowa</b>
	Zapalenie stawów obwodowych, nieleczone wcześniej DMARD	csDMARDs (oprócz CsA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	NLPZ, CS (p.o., IA)
	Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na DMARD	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	csDMARDs, NLPZ, GC (p.o., IA), CTLA4-Ig
	Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne	TNFi, IL-17i, IL-23i, JAKi	NLPZ, CS (p.o., IA), IL-12/23i, PDE4i, CTLA4-Ig
	Osiowe ŁZS, brak wcześniejszego leczenia biologicznego	NLPZ, prosta analgezja, fizjoterapia, TNFi, IL-17i, JAKi	CS (zastrzyki w staw krzyżowo-biodrowy), bisfosfoniary
	Zapalenie przyczepów ścięgien	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	NLPZ, fizjoterapia, CS (zastrzyki), MTX, CTLA4-Ig
	Zapalenie palców	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	CS (zastrzyki), NLPZ, MTX, CTLA4-Ig
	Łuszczyca plackowata	terapie powierzchniowe, fototerapia, cdDMARDs (MTX, fumaran dimetylu, CsA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4i, JAKi	acytretyna
Łuszczyca paznokci	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4	Powierzchnowe GC, połączenie takrolimusu z kalcyptriolem, terapia indywidualna, csDMARDs (MTX, LEF, CsA), acitretin, JAKi	
<i>Konflikt interesów: Przedstawiono konflikty interesów autorów.</i>			
<i>Finansowanie: Nie wskazano.</i>			

EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; GRAPPA, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; PANLAR, Pan American League of Associations for Rheumatology

### 3.4.1.3. Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

W dniu 9.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie aktualnych zaleceń dot. **leczenia zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)**.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- American College of Rheumatology (ACR, [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org));
- Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS, [www.asas-group.org](http://www.asas-group.org));
- British Society for Rheumatology (BSR, [www.rheumatology.org.uk](http://www.rheumatology.org.uk));
- Canadian Rheumatology Association (CRA, [www.rheum.ca](http://www.rheum.ca));
- European League Against Rheumatism (EULAR, [www.eular.org](http://www.eular.org));
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR, [www.reumatologia.ptr.net.pl](http://www.reumatologia.ptr.net.pl));
- Scottish Society of Rheumatology (SCR, [www.scottishrheumatology.org.uk](http://www.scottishrheumatology.org.uk));
- Spondyloarthritis research Consortium of Canada (SPARCC, [www.sparcc.ca/index.html](http://www.sparcc.ca/index.html));
- Trip Database (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto korzystano z bazy PubMed, używając haseł związanych z omawianą jednostką chorobową oraz wyszukiwanym rodzajem publikacji („guideline”, „management”, „recommendation” oraz „consensus”).

Dokonano aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w ramach AWA Bimzelx dotyczącej oceny bimekizumabu w leczeniu chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (OT.423.1.4.2024).

Wyszukiwanie ograniczono do najważniejszych wytycznych opublikowanych 5 lat wstecz. Odnaleziono trzy dokumenty wytycznych: międzynarodowe – ASAS-EULAR 2022 oraz amerykańskie – PANLAR 2023 i ACR/SAA/SPARTAN 2019.

W odnalezionych dokumentach **zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa** (w tym infliksymabu, jako jednej z opcji terapeutycznych), w leczeniu pacjentów z **aktywnym ZZSK z niezadowalającą odpowiedzią na standardowe leczenie**. Nie odniesiono się do podskórnej drogi podania infliksymabu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia ZZSK**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ASAS/EULAR 2022 (międzynarodowe)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia spondyloartropatii osiowej - axSpA (nr-axSpA i ZZSK)</b></p> <p>Zasady nadrzędne (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podstawowym celem leczenia pacjentów z axSpA jest maksymalizacja jakości życia związanej ze stanem zdrowia poprzez kontrolę objawów i stanu zapalnego, zapobieganie postępującym uszkodzeniom strukturalnym oraz zachowanie/normalizację funkcji i uczestnictwa w życiu społecznym [Poziom zgodności ekspertów (0-10): 9,8 (SD=0,4); odsetek odpowiedzi z wynikiem ≥8: 100%].</li> </ul> <p>Rekomendacje (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorowanie pacjentów z axSpA powinno obejmować wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. patient-reported outcomes, PRO), wyniki kliniczne, badania laboratoryjne i obrazowe, a wszystko to przy użyciu odpowiednich instrumentów i dobrane do obrazu klinicznego pacjenta. Częstotliwość kontroli należy ustalać indywidualnie w zależności od objawów, nasilenia i leczenia [5/D].</li> <li>W ostatniej dekadzie ASDAS stał się najwłaściwszym narzędziem do oceny aktywności choroby, zalecanym przy monitorowaniu pacjentów z axSpA. ASDAS, najlepiej obliczany przy użyciu poziomu białka C-reaktywnego (CRP), jest dobrze zrównoważonym indeksem, pozbawionym redundancji między ocenianymi elementami, w przeciwieństwie do historycznie szerszej stosowanej wskaźnika BASDAI.</li> <li>Leczenie należy prowadzić zgodnie z wcześniej określonym celem leczenia [5/D].</li> <li>Pacjenci doświadczający bólu i sztywności powinni stosować NLPZ, jako leczenie pierwszego rzutu, do maksymalnej dawki, biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści. W przypadku pacjentów, którzy dobrze reagują na NLPZ, preferowane jest ciągle stosowanie, jeśli jest to konieczne do kontrolowania objawów [1a/A].</li> <li>Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i leki opioidowe, mogą być brane pod uwagę w przypadku bólu resztkowego po nieskuteczności/przeciwwskazaniach/złej tolerancji wcześniejszego leczenia [5/D].</li> <li>Można rozważyć iniekcje GKS w przypadku miejscowych stanów zapalnych [2/B]. Pacjenci z chorobą osiową nie powinni otrzymywać długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo [5/D].</li> <li>Chorzy z wyłącznie osiową postacią choroby nie powinni otrzymywać konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCh; sulfasalazyna, metotreksat [1a/A], leflunomid [1b/A], inne ksLMPCh [4/A]). U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny [1a/A].</li> <li>iTNF, iIL-17 (dotyczy IL17A) lub iJAK należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo konwencjonalnego leczenia [patrz rycina poniżej]. Obecna praktyka obejmuje rozpoczęcie leczenia iTNF lub iIL-17 (dotyczy IL17A) [1a/A].</li> </ul> <p>W rekomendacjach zaznaczono, że przed przepisaniem inhibitorów JAK należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i nowotworów: wiek &gt;65 lat, palenie tytoniu (aktualnie lub w przeszłości), inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowe, inne czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów oraz ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych.</p> <p>Zalecenia ASAS-EULAR dotyczące leczenia chorych na osiową SpA za pomocą leków bLMPCh lub celowanego syntetycznego LMPCh (csLMPCh).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Niepowodzenie leczenia konwencjonalnego określono jako: leczenie niefarmakologiczne i stosowanie co najmniej dwóch NLPZ, w maksymalnej dawce stosowanej w axSpA, przez łączny okres 4 tygodni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z nawracającym zapaleniem błony naczyniowej gałki ocznej lub nieswoistą chorobą zapalną jelit należy preferować stosowanie inhibitora TNF będącego przeciwciałem monoklonalnym [2b/B]; u chorych z istotną łuszczycą można preferować inhibitor IL-17 [1a/B].</li> <li>• Brak odpowiedzi na leczenie powinien skłonić do weryfikacji rozpoznania i poszukiwania chorób współistniejących [5/D].</li> <li>• W przypadku nieskuteczności pierwszego bLMPCh lub csLMPCh należy rozważyć zmianę na inny bLMPCh (inhibitor TNF lub inhibitor IL-17) lub inhibitor JAK (inny inhibitor TNF w razie nieskuteczności inhibitora TNF [2b/B], inhibitor IL-17 w razie nieskuteczności inhibitora TNF [1b/A], inne zmiany [5/D]).</li> <li>• U chorych z utrzymującą się remisją można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawkowania bLMPCh (inhibitora TNF [1a/B], inhibitora IL-17 [5/D]).</li> </ul> <p><i>Algorytm postępowania w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią osiową na podstawie rekomendacji ASAS/EULAR.</i></p> <p><b>Poziom dowódów:</b>  1a – przegląd systematyczny RCT (jednorodnych); 1b – pojedyncze RCT; 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych (jednorodnych); 2b – pojedyncze badania kohortowe (w tym RCT niskiej jakości); 2c – badania efektów (outcomes); 3a – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych (jednorodnych); 3b – pojedyncze badania kliniczno-kontrolne; 4 – serie przypadków, niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne; 5 – opinia eksperta bez krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub dotychczasowej praktyce.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Sila rekomendacji:</u>  <i>A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1; B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1; C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3; D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 5 lub niespójne/niejednoznaczne badania dowolnego poziomu.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p> <p><u>Finansowanie:</u> EULAR i ASAS.</p>
<p><b>PANLAR 2023 (Ameryka Płn. i Płd.)</b></p>	<p><b>W wytycznych przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia osiowej spondyloartropatii</b></p> <p><u>Rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z aktywną postacią osiowej SpA i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ zdecydowanie zaleca się leczenie bDMARD (inhibitor TNF lub inhibitor IL-17) [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: umiarkowany];</li> <li>• W przypadku przeciwwskazań lub niedostępności bDMARDs zdecydowanie zaleca się leczenie inhibitorami JAK [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: umiarkowany];</li> <li>• U pacjentów z aktywną postacią axSpA i wskazaniem do stosowania bDMARDs, leki biopodobne są również zdecydowanie zalecane jako opcja terapeutyczna [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: umiarkowany];</li> <li>• U chorych z aktywną postacią osiowej SpA i pierwotnym niepowodzeniem leczenia jako pierwszym bDMARD (inhibitorem TNF lub inhibitorem IL-17) zdecydowanie zaleca się leczenie bDMARD o innym mechanizmie działania (odpowiednio inhibitorem IL-17 lub inhibitorem TNF) lub inhibitorem JAK [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: bardzo niski];</li> <li>• U pacjentów z aktywną osiową postacią SpA i wtórną nieskutecznością pierwszego bDMARD (inhibitor TNF lub inhibitor IL-17) lub inhibitora JAK zdecydowanie zaleca się cykliczne stosowanie lub zmianę terapii z dowolnym lekiem, działając poprzez wszystkie trzy mechanizmy (hamowanie TNF, hamowanie IL-17 lub hamowanie JAK) [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: bardzo niski].</li> </ul> <p><i>Silne rekomendacje wymagały poziomu zgody ≥80% na etapie głosowania.</i></p> <p><i>Jakość dowodów została sklasyfikowana zgodnie z metodologią GRADE, która rozróżnia cztery poziomy jakości dowodów (tj. wysoką, umiarkowaną, niską i bardzo niską) na podstawie stopnia pewności, że efekt mierzony po analizie pogrupowanych badań jest zbliżony do efektu rzeczywistego [Guyatt, G. H. et al. Going from evidence to recommendations. Br. Med. J. 336, 1049–1051 (2008).]</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p> <p><u>Finansowanie:</u> Finansowanie zapewnił PANLAR. PANLAR otrzymał stypendia edukacyjne od AbbVie, Novartis i Pfizer.</p>
<p><b>ACR/SAA/ SPARTAN 2019 (USA)</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczące leczenia ZZSK i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych</b></p> <p>Zalecenia dot. leczenia dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ, warunkowo zaleca się leczenie iTNF-alfa zamiast tofacytyribu [Poziom dowodów: bardzo niski];</li> <li>• U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ, zdecydowanie zaleca się leczenie iTNF-alfa zamiast braku leczenia iTNF-alfa. [Poziom dowodów: wysoki];</li> <li>• Nie zaleca się żadnego konkretnego iTNF-alfa jako leku preferowanego [Poziom dowodów: umiarkowany];</li> <li>• U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ, warunkowo zaleca się leczenie iTNF-alfa zamiast secukinumabem lub ixekizumabem [Poziom dowodów: bardzo niski];</li> <li>• U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia pierwszym zastosowanym iTNF-alfa, warunkowo zaleca się leczenie secukinumabem lub ixekizumabem zamiast innego iTNF-alfa u pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na iTNF-alfa [Poziom dowodów: bardzo niski];</li> <li>• U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia pierwszym zastosowanym iTNF-alfa, warunkowo zaleca się leczenie innym iTNF-alfs zamiast leczenia lekiem biologicznym niebędącym iTNF-alfa u pacjentów z wtórnym brakiem odpowiedzi na iTNF-alfa. [Poziom dowodów: bardzo niski];</li> <li>• U dorosłych z aktywnym ZZSK, pomimo leczenia pierwszym zastosowanym lekiem iTNF-alfa, zdecydowanie odradza się przechodzenie na leczenie lekiem biopodobnym do pierwszego leku iTNF-alfa. [Poziom dowodów: bardzo niski].</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u> Zalecenia te opierają się na metodologii ACR i GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64:383–94].</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p> <p><u>Finansowanie:</u> Supported by the American College of Rheumatology, the Spondylitis Association of America, and the Spondyloarthritis Research and Treatment Network. Dr. Ward's work was supported by the NIH (Intramural Research Program grant ZIA-AR-041153 from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases).</p>

ACR, American College of Rheumatology; ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international Society; EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; PANLAR, Pan American League of Associations for Rheumatology; SPARTAN, Spondyloarthritis Research and Treatment Network



### 3.4.1.4. Łuszczyca plackowata

W dniu 10.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia umiarkowanej do ciężkiej łuszczyki plackowatej u dorosłych pacjentów.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD, <http://www.ptderm.com.pl/>);
- European Dermatology Forum (EDF, <https://www.euroderm.org/home>);
- European Academy of Dermatology and Venerology (EADV, <https://www.eadv.org/>);
- International League of Dermatological Societies (ILDS, <https://ilds.org/>);
- International Psoriasis Council (IPC, <https://psoriasisCouncil.org/>);
- Trip Database (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto korzystano z bazy PubMed, używając haseł związanych z omawianą jednostką chorobową oraz wyszukiwanym rodzajem publikacji („guideline”, „management”, „recommendation” oraz „consensus”).

Dokonano aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w ramach AWA Skyrizi dotyczącej oceny ryzankizumabu w leczeniu dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczyki plackowatej (OT.4231.41.2022).

Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych 5 lat wstecz. Odnaleziono trzy dokumenty wytycznych: polskie – PTD 2020, europejskie – EroGuiDerm 2024 oraz amerykańskie – AD-NPF 2019.

W odnalezionych dokumentach **zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa** (w tym infliksymabu, jako jednej z opcji terapeutycznych) w leczeniu **dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczyką plackowatą**. Nie odniesiono się do podskórnej drogi podania infliksymabu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia łuszczyki plackowatej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2020 (Polska)	<p><b>W dokumencie przedstawiono rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dot. leczenia łuszczyki</b></p> <p><u>Zalecenia: Łuszczyca zwykła o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łuszczycę zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznaje się, jeżeli przynajmniej w jednym ze wskaźników: PASI, BSA lub DLQI, pacjent uzyskał co najmniej 10 pkt;</li> <li>• Pacjent powinien otrzymać fototerapię lub leczenie ogólne, a leczenie miejscowe ma znaczenie wspomagające.</li> </ul> <p>Obecnie łuszczyca, zwłaszcza o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, traktowana jest jako ogólnoustrojowy proces zapalny, a rolą dermatologa jest nie tylko leczenie zmian skórnych, lecz także diagnostyka, monitorowanie i przeciwdziałanie chorobom współistniejącym, w tym zaburzeniom metabolicznym i powikłaniom sercowo-naczyniowym. Należy podkreślić, że wczesne podjęcie odpowiedniego leczenia może zapobiec rozwojowi towarzyszących zaburzeń metabolicznych i ich powikłań (...).</p> <p>Chorzy z łuszczycą łagodną mogą być leczeni tylko lekami miejscowymi, natomiast pacjenci z łuszczyką umiarkowaną do ciężkiej powinni otrzymać dodatkowo leki ogólne lub fototerapię. Ocenę ciężkości łuszczyki można oprzeć jedynie na wskaźnikach PASI i BSA, szczególnie w przypadku chorych, którzy nie mogą lub nie potrafią wypełnić kwestionariusza DLQI albo odmawiają jego wypełnienia.</p> <p>W pewnych sytuacjach klinicznych (np. istotne zajęcie przez chorobę widocznych części skóry, nasilone zajęcie skóry owłosionej głowy, okolic narządów płciowych, istotne zajęcie rąk lub stóp, niemożność wykonywania zawodu z powodu zmian łuszczykowych) leczenie ogólne jest zalecane nawet w przypadkach sklasyfikowanych jako łuszczyca łagodna. Zastosowania leczenia ogólnego mogą wymagać wszystkie odmiany łuszczyki krostkowej – zarówno łuszczyca krostkowa uogólniona, jak i łuszczyca krostkowa ograniczona (łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew, zapalenie ciągłe krostkowe kończyn), łuszczykowe zapalenie stawów lub łuszczyca paznokci.</p> <p>Celem leczenia zmian skórnych w przebiegu łuszczyki jest niewątpliwie pełna kontrola objawów choroby, czyli pełne ustąpienie zmian skórnych. Powyższy cel nie zawsze jest jednak możliwy do osiągnięcia, zwłaszcza u pacjentów z dużym nasileniem choroby. Z tego względu leczenie można uznać za skuteczne, jeśli w jego wyniku udaje się uzyskać redukcję wskaźnika PASI o przynajmniej 90% (PASI-90). Jeżeli redukcja wskaźnika PASI wyniesie przynajmniej 75%, ale pacjent nie uzyska PASI-90, to leczenie może być uznane za skuteczne, jeśli spowoduje redukcję wskaźnika DLQI do poziomu ≤ 5 pkt. Brak uzyskania satysfakcjonującej poprawy w czasie 3–4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (redukcja PASI &lt; 75% lub uzyskanie PASI-75 przy utrzymującym się obniżeniu jakości życia</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>DLQI &gt; 5 pkt) lub istotne pogorszenie łuszczycy w czasie terapii (wzrost punktacji PASI o <math>\geq 25\%</math>) powinno być wskazaniem do modyfikacji leczenia (zwiększenia dawki stosowanego leku, zamiana lub dołączenie innej terapii) (...).</p> <p>Uzyskanie powyższych celów terapeutycznych pozwala na uznanie danej terapii za skuteczną. Regułą powinno być jej kontynuowanie w celu uzyskania długotrwałej kontroli choroby, pod warunkiem, że u chorego nie obserwuje się istotnych działań niepożądanych leczenia. W pewnych sytuacjach taka terapia może być jednak przerwana (np. planowanie poczęcia dziecka, wystąpienie przeciwwskazań). Ponowne rozpoczęcie leczenia ogólnego należy rozważyć, jeśli nasilenie łuszczycy się zwiększy o wartość PASI <math>\geq 5</math> pkt i/lub DLQI <math>\geq 5</math>. Ponowną terapię powinno się rozpocząć od leczenia, po którym pacjent wcześniej uzyskał założony cel terapeutyczny, jeśli nie ma przeciwwskazań lub nie zachodzą inne okoliczności decydujące o zmianie metody terapeutyczne.</p> <p><u>Leki blokujące czynnik martwicy nowotworu</u></p> <p>Obecnie w Polsce dostępnych jest 5 różnych leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworu (TNF). Dobór leku blokującego TNF powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego, doświadczenie lekarza prowadzącego leczenie oraz specyficzną sytuację pacjenta. Mimo że wszystkie leki hamują TNF, ich budowa, mechanizm działania i efektywność kliniczna są odmienne. Obecnie w przypadku niektórych inhibitorów TNF dostępnych jest już szereg preparatów biopodobnych. Wprowadzenie ich do lecznictwa spowodowało znaczące zmniejszenie kosztów leczenia. Należy podkreślić, że inhibitory TNF stosowane są w medycynie od ponad 20 lat i nie powinny być już traktowane jako leki innowacyjne, ale jako standard terapeutyczny, który powinien być dostępny dla pacjentów chorych na łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej, również w ramach leczenia w lecznictwie otwartym.</p> <p>Infliksymab jest chimerycznym mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i transbłonowej formy TNF. Leczenie infliksymabem prowadzi do poprawy PASI-75 u 80% chorych już w 10. tygodniu terapii, a u 61% leczonych efekt terapeutyczny utrzymuje się do 50. tygodnia leczenia. Preparat ten odznacza się bardzo szybkim uzyskiwaniem skuteczności klinicznej, jednak w czasie trwania terapii u części pacjentów występuje utrata odpowiedzi na leczenie. Zaleca się zatem, aby infliksymab stosować razem z MTX, gdyż może to zmniejszać tendencję do tworzenia się przeciwciał neutralizujących lek.</p> <p><i>Konflikt interesów: Przedstawiono konflikt interesów autorów.</i></p> <p><i>Finansowanie: Nie wskazano.</i></p>
<p><b>EroGuiDerm 2024 (Europa)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy</b></p> <p>Zalecenia i sugestie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecamy, aby podejmując decyzję o wyborze leku stosowanego ogólnoustrojowo w łuszczycy o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, wziąć pod uwagę skuteczność, bezpieczeństwo, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, choroby współistniejące oraz indywidualne potrzeby pacjentów. Ponadto, należy wziąć pod uwagę zalecenia krajowe oraz warunki refundacyjne, a algorytmy leczenia powinny być opracowane na szczeblu narodowym. [silny konsensus i poziom dowodów];</li> <li>• Zalecamy włączenie terapii systemowej u pacjentów z łuszczycą umiarkowaną i ciężką (fototerapia nie jest elementem niniejszego dokumentu). [silny konsensus i poziom dowodów];</li> <li>• U większości pacjentów z łuszczycą umiarkowaną lub ciężką, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej, w pierwszej linii leczenia zalecamy stosowanie leków konwencjonalnych. [silny konsensus i poziom dowodów];</li> <li>• W przypadku choroby o nasileniu ciężkim, sugeruje się postępować jak na schemacie poniżej [umiarkowany konsensus i poziom dowodów];</li> <li>• W przypadku niewystarczającej odpowiedzi, przeciwwskazań lub nietolerancji zaleca się postępować jak na schemacie poniżej [silny konsensus i poziom dowodów];</li> <li>• Rekomendujemy włączenie leków biologicznych, jeśli leki konwencjonalne są przeciwwskazane, nietolerowane lub nie dają wystarczającej odpowiedzi. [silny konsensus i poziom dowodów].</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Treatments* with "first line label<sup>5</sup>"</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab (TNFi)</li> <li>Bimekizumab (anti IL 17)</li> <li>Brodalumab (anti IL 17)</li> <li>Certolizumab (TNFi)</li> <li>Deucravacitinib (TYK 2)</li> <li>Guselkumab (anti IL 23)</li> <li>Ixekizumab (anti IL 17)</li> <li>Risankizumab (anti IL 23)</li> <li>Secukinumab (anti IL 17)</li> <li>Tildrakizumab (anti IL 23)</li> </ul> <p><b>Treatments* with "second line label<sup>5</sup>"</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apremilast (PDE 4)</li> <li>Etanercept (TNFi)</li> <li>Infliximab (TNFi)</li> <li>Ustekinumab (anti IL 12/23 p40)</li> </ul> <p><b>Conventional systemic agents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acitretin</li> <li>Ciclosporin</li> <li>Fumarates</li> <li>Methotrexate</li> </ul> <p><b>Legend:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional systemic agents</li> <li>Phosphodiesterase 4 inhibitors</li> <li>Tyrosinkinase 2 inhibitors</li> <li>Tumour necrosis factor inhibitors</li> <li>Anti interleukin 12/23 p40</li> <li>Anti interleukin 17</li> <li>Anti interleukin 23</li> </ul> <p>* alphabetical order  <sup>5</sup> Label as approved therapeutic indication by the European Medical Agency</p> <p><i>Schemat postępowania u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą uporządkowany według wskazań rejestracyjnych, zgodnie z EMA.</i></p> <p>W czasie przygotowywania niniejszych wytycznych w Europie dostępne były leki biopodobne dla adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu. Zalecenia niniejszych wytycznych dotyczą w równym stopniu leku referencyjnego i jego leku biopodobnego.</p> <p><b>Siła konsensusu i jakości dowodów:</b>  <i>Silny konsensus i poziom dowodów – autorzy wierzą, że wszyscy lub prawie wszyscy ludzie na podstawie zebranych dowodów, podjęliby taką decyzję [zalecenie].</i>  <i>Umiarkowany konsensus i poziom dowodów - autorzy wierzą, że większość ludzi na podstawie zebranych dowodów, podjęłaby taką decyzję, ale część ludzi podjęłaby inną decyzję [sugestia].</i>  <b>Konflikt interesów:</b> <i>Przedstawiono konflikty interesów autorów.</i>  <b>Finansowanie:</b> <i>EuroGuiDerm Centre for Guideline Development.</i></p>
<p><b>AAD-NPF 2019 (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne dot. leczenia łuszczycy lekami biologicznymi</b></p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej [Siła rekomendacji: A];</li> <li>• Infliksymab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej [Siła rekomendacji: A];</li> <li>• Adalimumab jest zalecany jako opcja leczenia monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej [Siła rekomendacji: A];</li> <li>• Ustekinumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [Siła rekomendacji: A];</li> <li>• Sekukinumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej [Siła rekomendacji: A];</li> <li>• Ixekizumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [Siła rekomendacji: A];</li> <li>• Brodalumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej [Siła rekomendacji: A];</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guselkumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [Siła rekomendacji: A];</li> <li>• Tildrakizumab jest zalecany jako opcja leczenia monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej [Siła rekomendacji: A];</li> <li>• Ryzankizumab nie jest zatwierdzony przez FDA, ale może być stosowany w monoterapii u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą [Siła rekomendacji: B].</li> </ul> <p>Biopodobne leki z grupy iTNF-a zatwierdzone przez FDA należy uważać za podobne do referencyjnej wersji leku, a zatem za zamiennie. Produkt zamienny oznacza, że FDA stwierdziła, że można go stosować zamiast produktu referencyjnego bez konsultacji z lekarzem przepisującym lek. Wspomniane wytyczne/zalecenia powinny mieć zastosowanie analogicznie do biopodobnych wersji inhibitorów TNF-a.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u>  <i>A: Zalecenie oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach zorientowanych na pacjenta.</i>  <i>B: Zalecenie oparte na niespójnych lub ograniczonej jakości dowodach zorientowanych na pacjenta.</i>  <i>C: Zalecenie oparte na konsensusie, opinii, studium przypadków lub dowodach zorientowanych na chorobę.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p> <p><u>Finansowanie:</u> Wskazano na brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p>

AAD, American Academy of Dermatology; NPF, National Psoriasis Foundation; PTD, Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

### 3.4.1.5. Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)

W dniu 27.01.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie zaleceń dotyczących postępowania w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC).

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- American Gastroenterological Association (AGA, <https://gastro.org/guidelines/>);
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO, <https://www.ecco-ibd.eu/>);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E, <http://www.ptg-e.org.pl/>);
- TripDatabase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- World Gastroenterology Organization (WGO, <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>).

Ponadto korzystano z bazy PubMed, używając haseł związanych z omawianą jednostką chorobową oraz wyszukiwanym rodzajem publikacji („guideline”, „management”, „recommendation” oraz „consensus”).

Dokonano aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w ramach AWA Rinvoq dotyczącej oceny upadacytynibu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (OT.423.1.36.2023).

Wyszukiwanie ograniczono do najważniejszych wytycznych opublikowanych 5 lat wstecz. Włączono trzy dokumenty wytycznych: polskie - PTG-E 2021, europejskie - ECCO 2024 oraz amerykańskie - AGA 2021.

W odnalezionych dokumentach **zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa** (w tym infliksymabu i adalimumabu), obok wedolizumabu, ustekinumabu oraz upadacytynibu, jako jednej z opcji terapeutycznych stosowanych **w indukcji i podtrzymaniu remisji, w leczeniu pacjentów z ChLC**.

Zalecenia PTG-E 2021 dla postaci okołoodbytovej, wskazują, iż należy rozważyć leki anty-TNF jako leki pierwszego wyboru. W wytycznych zaznaczono także, iż leki anty-TNF, zwłaszcza infliksymab, preferowane są w przypadku ciężkiego zaostrzenia, w postaci przetokowej, przy obecności objawów pozajelitowych. Charakteryzują się jednak największym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Wytyczne ECCO 2024 oraz AGA 2021 rekomendują, u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, stosowanie infliksymabu w skojarzeniu z tiopurynami w celu indukcji i utrzymania remisji w porównaniu z monoterapią infliksymabem.

W rekomendacjach ECCO 2024 odniesiono się do podskórnej drogi podania infliksymabu, wskazując, iż jest to skuteczna opcja w ramach leczenia podtrzymującego dla osób reagujących na dożylną indukcję infliksymabem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia ChLC**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTG-E 2021 (Polska)	<p><b>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna</b></p> <p>Zalecenia dotyczą postępowania z pacjentami dorosłymi (powyżej 18. roku życia) z podejrzeniem lub rozpoznaniem ChLC, niezależnie od postaci choroby i ciężkości objawów.</p> <p><u>Leczenie indukcyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekami pierwszego wyboru w leczeniu indukcyjnym w chwili rozpoznania są glikokortykosteroidy. W postaci umiarkowanej do ciężkiej, niezależnie od lokalizacji zmian zapalnych, należy włączyć steroidy o działaniu układowym [Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna].</li> <li>• W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne [Jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: słaba].</li> <li>• lub leki biologiczne (<b>anty-TNF</b>, wedolizumab, ustekinumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi [Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna].</li> </ul> <p>Przedłużone leczenie steroidami oraz stosowanie dawek suboptymalnych nie jest zalecane. Na każdym etapie terapii należy rozważyć także leczenie operacyjne.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekami biologicznymi pierwszego wyboru mogą być zarówno leki anty-TNF (<b>infliksymab</b>, adalimumab), jak i wedolizumab lub ustekinumab. Przy wyborze preparatu należy brać pod uwagę profil kliniczny pacjenta [Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna].</li> </ul> <p>Leki anty-TNF, zwłaszcza <b>infliksymab</b>, preferowane są w przypadku ciężkiego zaostrzenia, w postaci przetokowej, przy obecności objawów pozajelitowych. Charakteryzują się jednak największym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Wedolizumab jest preferowany w przypadku występowania zmian zapalnych w jelicie grubym. Charakteryzuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa i dlatego powinien być stosowany u pacjentów w starszym wieku i z chorobami współistniejącymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infliksymab</b> i adalimumab cechują się podobną skutecznością w indukcji i podtrzymywaniu remisji w ChLC. W świetle aktualnej wiedzy skuteczność i bezpieczeństwo leków anty-TNF biopodobnych nie różnią się istotnie od leków oryginalnych. [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna].</li> <li>• W przypadku pierwotnego braku skuteczności leku biologicznego należy rozważyć zmianę na lek o innym mechanizmie działania. [Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba].</li> </ul> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez glikokortykosteroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna].</li> <li>• Zastosowanie leczenia podtrzymującego powinno być uzależnione od oceny ryzyka nawrotu ChLC [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna].</li> <li>• Glikokortykosteroidy (zarówno budezonid, jak i glikokortykosteroidy o działaniu układowym) nie powinny być stosowane w leczeniu podtrzymującym [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna].</li> <li>• Nie ma dobrych dowodów na przydatność mesalazyny w terapii ChLC [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba].</li> <li>• Jeżeli remisję kliniczną uzyskano za pomocą glikokortykosteroidów, w leczeniu podtrzymującym zalecane są leki immunosupresyjne: tiopuryny lub metotreksat [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna].</li> <li>• Jeżeli remisję kliniczną uzyskano za pomocą leków biologicznych, leki te powinny być stosowane w terapii podtrzymującej [Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna].</li> </ul> <p>Leczenie podtrzymujące stanowi kontynuację leczenia indukcyjnego. Lek biologiczny używany do uzyskania remisji powinien być stosowany w leczeniu podtrzymującym. Dopuszczalnym postępowaniem jest zmiana drogi podania leku z dożylną (stosowaną w leczeniu indukcyjnym) na podskórną (stosowaną w leczeniu podtrzymującym). Zmiana taka jest możliwa w przypadku leczenia wedolizumabem. Ustekinumab zawsze podawany jest w postaci dożylną w pierwszej dawce, natomiast w kolejnych podskórną.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie podtrzymujące oparte na monitorowaniu aktywności zapalnej (kalprotektyna) oraz farmakokinetyki leku (stężenie leku oraz przeciwciał neutralizujących) może poprawić skuteczność leczenia [Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba].</li> <li>• W przypadku nawrotu choroby podczas leczenia podtrzymującego należy rozważyć inne niż zaostrzenie przyczyny objawów [Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silna].</li> <li>• W przypadku wtórnej utraty skuteczności leczenia podtrzymującego należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację dotychczasowego leczenia, ewentualnie zmianę na lek o innym mechanizmie działania.</li> </ul>

	<p>Ponowne leczenie indukcyjne powinno być oparte na zasadach ogólnych [Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia lekami biologicznymi. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, z nieskutecznością bądź nietolerancją leków immunosupresyjnych należy rozważyć przewlekłe prowadzenie terapii [Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba].</li> </ul> <p><u>Postać okołodbytowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszym etapem leczenia powinno być leczenie miejscowe (chirurgiczny drenaż ropni, przetok wraz z antybiotykoterapią). W leczeniu ogólnoustrojowym, zwłaszcza w przypadku przetok złożonych, należy rozważyć leki <b>anty-TNF</b> jako leki pierwszego wyboru [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna].</li> </ul> <p>Stwierdzono, że wyższe stężenia <b>infliksymabu</b> (<math>\geq 5 \mu\text{g/ml}</math>) i <b>adalimumabu</b> (<math>\geq 5,9 \mu\text{g/ml}</math>) w surowicy wiązały się z utrzymaniem zamknięcia przetok w trakcie leczenia, co sugeruje, że w niektórych sytuacjach klinicznych warto rozważyć zwiększenie dawki w trakcie terapii.</p> <p>Obecnie nie ma pewnych dowodów na skuteczność <b>wedolizumabu</b> oraz <b>ustekinumabu</b> w leczeniu zmian okołodbytowych w ChLC. Ich korzystny wpływ na gojenie przetok sugerują analizy badań GEMINI 2, CERTIFI i UNIT1 oraz opisy przypadków pacjentów leczonych <b>ustekinumabem</b> w przypadku oporności na <b>infliksymab</b>, jednak potrzeba dalszych badań w tym zakresie.</p> <p>Wydaje się, że obecnie w leczeniu zmian okołodbytowych w ChLC <b>wedolizumab</b> i <b>ustekinumab</b> mogą być opcją terapeutyczną drugiej linii, po niepowodzeniu <b>anty-TNF</b>, zwłaszcza u chorych z aktywnymi zmianami błony śluzowej przewodu pokarmowego.</p> <p><u>Siła (jakość) dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka – jedno badanie z randomizacją lub więcej o wysokiej jakości, dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją i grupą kontrolną (RCT), które dają spójne i umożliwiające bezpośrednie wykorzystanie wnioski. To oznacza, że dalsze badania w sposób bardzo mało prawdopodobny wpłyną na oszacowany efekt.</i></p> <p><i>Umiarkowana – badania RCT, ale obarczone ważnymi ograniczeniami (tj. stronicza ocena efektu leczenia, duża strata pacjentów w trakcie obserwacji, brak zaślepienia, niewyjaśniona niejednorodność), pośrednie dowody pochodzące z podobnych (ale nieidentycznych) grup badanych oraz badania o bardzo małej liczbie pacjentów lub obserwowanych zdarzeń (punktów końcowych). Ponadto istnieją dowody z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji, z dobrze przygotowanych badań analitycznych kohortowych lub kliniczno-kontrolnych oraz z wielu serii przypadków z interwencją lub bez interwencji. To oznacza, że dalsze badania mogą prawdopodobnie mieć ważny wpływ na oszacowany efekt i mogą go zmienić.</i></p> <p><i>Niska – badania obserwacyjne, typowo o niskiej jakości, ze względu na ryzyko wystąpienia błędów. To oznacza, że dalsze badania prawie na pewno będą miały istotny wpływ na oszacowany efekt i najprawdopodobniej go zmienią.</i></p> <p><i>Bardzo niska – dowody są sprzeczne, niskiej jakości lub z brakiem wyników, w związku z tym bilans korzyści i ryzyka nie może być ustalony. To oznacza, że każdy oszacowany efekt jest bardzo niepewny jako dowód lub wręcz jest niedostępny lub nie pozwala na wyciągnięcie wniosków.</i></p> <p><u>Siła zalecenia:</u></p> <p><i>Silne – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko oraz obciążenia i odwrotnie. Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie formułowane jako „rekomendujemy”.</i></p> <p><i>Słabe – korzyści ściśle zrównoważone ryzykiem i obciążeniem. Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie formułowane jako „sugerujemy”.</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie przedstawiono informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie przedstawiono.</p>
ECCO 2024 (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna</b></p> <p><u>Antagoniści TNF<math>\alpha</math> w leczeniu ChLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się <b>infliksymab</b> jako terapię indukcyjną w przypadku umiarkowanej do ciężkiej aktywnej ChLC [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Zaleca się <b>infliksymab</b> jako terapię podtrzymującą w przypadku umiarkowanej do ciężkiej ChLC [silna rekomendacja, niska jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Zaleca się terapię skojarzoną z tiopuryną przy rozpoczynaniu leczenia <b>infliksymabem</b> jako terapię indukcyjną u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Zaleca się terapię skojarzoną z <b>infliksymabem</b> i tiopurynami przez co najmniej 6–12 miesięcy przy stosowaniu <b>infliksymabu</b> jako terapii podtrzymującej u pacjentów z ChLC [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> <li>• U pacjentów z ChLC, u których uzyskano długotrwałą remisję dzięki połączeniu leków <b>anty-TNF</b> i tiopuryny, sugeruje się deeskalację do monoterapii <b>anty-TNF</b> i odstawienie tiopuryny [słaba rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości], [Konsensus: 100%].</li> </ul> <p>Niedawno <b>infliksymab</b> został dopuszczony do podskórnego [SC] podawania podtrzymującego po dożylnym [IV] podaniu indukcyjnym. Decyzja ta została oparta na danych farmakokinetycznych i bezpieczeństwa porównujących podtrzymujące dawki SC co 2 tygodnie z dawkowaniem IV. Późniejsze dane RCT wykazały wyższą skuteczność podtrzymującego SC <b>infliksymabu</b> w porównaniu z placebo w odniesieniu do klinicznych i endoskopowych punktów końcowych wśród osób reagujących na terapię indukcyjną IV <b>infliksymabem</b>, co dowodzi, że ta postać leku jest skuteczną opcją dla osób reagujących na indukcję IV. Wiele badań kohortowych wykazało skuteczność i bezpieczeństwo zmiany u pacjentów, u których ustalono już standardowe dawki podtrzymującego IV <b>infliksymabu</b> na podtrzymujące SC dawki. Przyszłe zalecenia dotyczące terapii skojarzonej <b>infliksymabem</b> mogą ulec</p>

	<p>zmianie wraz z pojawiającymi się dowodami na temat skuteczności, farmakokinetyki i immunogenności SC <b>infliksymabu</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się adalimumab jako terapię indukcyjną u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Zaleca się monoterapię adalimumabem jako terapię podtrzymującą w umiarkowanej do ciężkiej ChLC [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Sugeruje się, aby monoterapię adalimumabem stosować zamiast terapii skojarzonej z tiopurynami jako terapię indukcyjną u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC nieleczonych lekami biologicznymi [słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Sugeruje się, aby monoterapię adalimumabem stosować zamiast terapii skojarzonej z immunomodulatorem jako terapię podtrzymującą u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC nieleczonych lekami biologicznymi [słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 98%].</li> <li>• Sugeruje się, że certolizumab może być stosowany jako terapia indukcyjna u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC [słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 97%].</li> <li>• Sugeruje się, że certolizumab może być stosowany jako terapia podtrzymująca w umiarkowanej do ciężkiej ChLC [słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> </ul> <p><b>Inhibitory IL-12/IL-23 w leczeniu ChLC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się ustekinumab jako terapię indukcyjną w umiarkowanej do ciężkiej ChLC [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Zaleca się ustekinumab jako terapię podtrzymującą w umiarkowanej do ciężkiej ChLC [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Sugeruje się, że adalimumab lub ustekinumab są równie skuteczne jak terapia indukcyjna u pacjentów nieleczonych biologicznie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC [słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Sugeruje się, że adalimumab i ustekinumab są równie skuteczne jak terapia podtrzymująca u pacjentów nieleczonych biologicznie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC [słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Zaleca się risankizumab jako terapię indukcyjną w umiarkowanej do ciężkiej ChLC [silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Zaleca się risankizumab jako terapię podtrzymującą w umiarkowanej do ciężkiej ChLC [silna rekomendacja; dowody wysokiej jakości], [Konsensus: 100%].</li> </ul> <p><b>Terapie antyintegrynowe w leczeniu ChLC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się wedolizumab jako terapię indukcyjną w umiarkowanej do ciężkiej ChLC [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Zaleca się wedolizumab jako terapię podtrzymującą w umiarkowanej do ciężkiej ChLC [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów], [Konsensus: 100%].</li> </ul> <p><b>Inhibitory kinazy janusowej w leczeniu ChLC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się upadacytynib jako terapię indukcyjną w umiarkowanej do ciężkiej ChLC [silna rekomendacja; dowody wysokiej jakości], [Konsensus: 100%].</li> <li>• Zaleca się upadacytynib jako terapię podtrzymującą w umiarkowanej do ciężkiej ChLC [silna rekomendacja; dowody średniej jakości], [Konsensus: 100%].</li> </ul> <p><b>Poziom rekomendacji:</b>  <i>silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem;</i>  <i>rekomendacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka.</i></p> <p><b>Siła dowodów:</b>  <i>dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i>  <i>dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i>  <i>dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i>  <i>dowody o bardzo niskiej jakości – jakkolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny.</i></p> <p><b>Źródła finansowania:</b> Projekt został zainicjowany, sfinansowany i wspierany przez ECCO.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
<p><b>AGA 2021 (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</b>  Leczenie farmakologiczne dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Leśniowskiego-Crohna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC AGA zaleca stosowanie leków <b>anty-TNFa</b> zamiast braku leczenia w celu indukcji i utrzymania remisji. [Silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej pewności].</li> </ul> <p>Komentarz: Chociaż dowody wspierające <b>infliksymab</b> i adalimumab były umiarkowanej jakości, dowody dotyczące certolizumabu pegol były niskiej jakości.</p>

- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, AGA sugeruje stosowanie wedolizumabu zamiast braku leczenia w celu indukcji i utrzymania remisji. [Rekomendacja warunkowa, dowody niskiej jakości w celu indukcji, dowody o umiarkowanej pewności w celu utrzymania].
- U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, AGA zaleca stosowanie ustekinumabu zamiast braku leczenia w celu indukcji i utrzymania remisji. [Silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej pewności].
- U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, AGA sugeruje niestosowanie natalizumabu zamiast braku leczenia w celu indukcji i utrzymania remisji. [Rekomendacja warunkowa, dowody o umiarkowanej pewności].
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych, AGA zaleca stosowanie **infliksymabu**, adalimumabu lub ustekinumabu zamiast certolizumabu pegol w celu wywołania remisji [Silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej pewności] i sugeruje stosowanie wedolizumabu zamiast certolizumabu pegol w celu wywołania remisji. [Warunkowa rekomendacja, dowody o niskiej pewności].
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, którzy nigdy nie odpowiedzieli na leki inhibitory TNF- $\alpha$  (pierwotny brak odpowiedzi), AGA zaleca stosowanie ustekinumabu [Silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej pewności] i sugeruje stosowanie wedolizumabu zamiast braku leczenia w celu wywołania remisji. [Rekomendacja warunkowa, dowody o niskiej pewności].
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, którzy wcześniej odpowiedzieli na **infliksymab** (wtórny brak odpowiedzi), AGA zaleca stosowanie adalimumabu lub ustekinumabu [Silna rekomendacja, dowody o średniej pewności] i sugeruje stosowanie wedolizumabu zamiast braku leczenia w celu wywołania remisji. [Rekomendacja warunkowa, dowody o niskiej pewności].  
Komentarz: Jeśli adalimumab był stosowany jako lek pierwszego rzutu, istnieją pośrednie dowody sugerujące możliwość stosowania **infliksymabu** jako leku drugiego rzutu.
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, AGA sugeruje, aby nie stosować monoterapii tiopuryną zamiast braku leczenia w celu osiągnięcia remisji. [Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność dowodów].
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC w stanie nieaktywnym (ang. quiescent) lub pacjentów w remisji wywołanej kortykosteroidami, AGA sugeruje stosowanie monoterapii tiopuryną zamiast braku leczenia w celu utrzymania remisji. [Rekomendacja warunkowa, niska pewność dowodów].
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, AGA sugeruje stosowanie monoterapii metotreksatem podskórnym lub domięśniowym zamiast braku leczenia w celu indukcji i utrzymania remisji. [Rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność dowodów].
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, AGA sugeruje, aby nie stosować doustnej monoterapii metotreksatem zamiast braku leczenia w celu indukcji i utrzymania remisji. [Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność dowodów].
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, AGA zaleca stosowanie monoterapii lekiem biologicznym zamiast monoterapii tiopuryną w celu indukcji remisji. [Silna rekomendacja umiarkowana pewność dowodów].
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych i immunomodulatorów, AGA sugeruje stosowanie infliksymabu w skojarzeniu z tiopurydami w celu indukcji i utrzymania remisji w porównaniu z monoterapią **infliksymabem**. [Rekomendacja warunkowa, dowody o umiarkowanej pewności].  
Komentarz: Na podstawie pośrednich dowodów, skojarzenie **infliksymabu** z metotreksatem może być skuteczniejsze niż monoterapia **infliksymabem**.
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych i immunomodulatorów, AGA sugeruje stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z tiopurydami w celu indukcji i utrzymania remisji w porównaniu z monoterapią adalimumabem. [Rekomendacja warunkowa, dowody o bardzo niskiej pewności].  
Komentarz: Na podstawie pośrednich dowodów, skojarzenie adalimumabu z metotreksatem może być skuteczniejsze niż monoterapia adalimumabem.
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, AGA nie wydaje rekomendacji dot. stosowania ustekinumabu lub wedolizumabu w skojarzeniu z tiopuryną lub metotreksatem zamiast monoterapii lekiem biologicznym w celu indukcji i utrzymania remisji. [Brak zaleceń, luka w wiedzy].
- U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z nieaktywną (ang. quiescent) ChLC w terapii skojarzonej, AGA nie wydaje rekomendacji dot. odstawienia immunomodulatora lub leku biologicznego zamiast kontynuowania terapii skojarzonej lekiem biologicznym i immunomodulatorem. [Brak zaleceń, luka w wiedzy].
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, AGA sugeruje wczesne wprowadzenie leku biologicznego z immunomodulatorem lub bez niego, zamiast opóźniania jego stosowania do momentu niepowodzenia leczenia 5-aminosalicylanami i/lub kortykosteroidami. [Rekomendacja warunkowa, dowody o niskiej pewności].
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, AGA sugeruje stosowanie kortykosteroidów zamiast braku leczenia w celu indukcji remisji. [Rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność dowodów].



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, AGA zaleca, aby nie stosować kortykosteroidów zamiast braku leczenia w celu utrzymania remisji. [Silna rekomendacja, umiarkowana pewność dowodów].</li> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, AGA zaleca, aby nie stosować 5-aminosalicylanu lub sulfasalazyny zamiast braku leczenia w celu indukcji lub utrzymania remisji. [Silna rekomendacja, umiarkowana pewność dowodów].</li> </ul> <p><u>Leczenie farmakologiczne dorosłych pacjentów z chorobą Crohna z przetokami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z ChLC i aktywną przetoką okołoodbytniczą AGA zaleca stosowanie <b>infliksymabu</b> zamiast braku leczenia w celu indukcji i utrzymania remisji przetoki. [Silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej pewności].</li> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z ChLC i aktywną przetoką okołoodbytniczą AGA sugeruje stosowanie adalimumabu, ustekinumabu lub wedolizumabu zamiast braku leczenia w celu indukcji lub utrzymania remisji przetoki. [Rekomendacja warunkowa, dowody o niskiej pewności]. Komentarz: Dowody sugerują, że certolizumab pegol może nie być skuteczny w celu indukcji remisji przetoki.</li> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z ChLC i aktywną przetoką okołoodbytniczą bez ropnia okołoodbytniczego AGA sugeruje, aby nie stosować wyłącznie antybiotyków zamiast braku leczenia w celu indukcji remisji przetoki. [Rekomendacja warunkowa, dowody o niskiej pewności].</li> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z ChLC i aktywną przetoką okołoodbytniczą bez ropnia okołoodbytniczego AGA zaleca stosowanie leków biologicznych w połączeniu z antybiotykiem zamiast samego leku biologicznego w celu wywołania remisji przetoki. [Rekomendacja silna, dowody o umiarkowanej pewności].</li> </ul> <p><u>Poziom rekomendacji:</u>  <i>silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem;</i>  <i>rekomendacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka.</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u>  <i>dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów w do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i>  <i>dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i>  <i>dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i>  <i>dowody o bardzo niskiej jakości – jakkolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny.</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Projekt został sfinansowany przez AGA.  <u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
--	--

AGA, American Gastroenterological Association; ECCO, European Crohn's and Colitis Organization; PTG-E, Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

### 3.4.1.6. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

W dniu 03.02.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie zaleceń dotyczących postępowania w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG).

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- American Gastroenterological Association (AGA, <https://gastro.org/guidelines/>);
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO, <https://www.ecco-ibd.eu/>);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E, <http://www.ptg-e.org.pl/>);
- TripDatabase, <https://www.tripdatabase.com/>;
- United European Gastroenterology (UEG, <https://www.ueg.eu/>);
- World Gastroenterology Organization (WGO, <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>).

Ponadto korzystano z bazy PubMed, używając haseł związanych z omawianą jednostką chorobową oraz wyszukiwanym rodzajem publikacji („guideline”, „management”, „recommendation” oraz „consensus”).

Dokonano aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w ramach AWA Omvoh dotyczącej oceny mirikizumabu w leczeniu pacjentów z WZJG (OT.423.1.30.2024).

Wyszukiwanie ograniczono do najważniejszych wytycznych opublikowanych 5 lat wstecz. Włączono 3 dokumenty wytycznych: polskie - PTG-E 2023, europejskie - ECCO 2022 oraz amerykańskie - AGA 2024.

W odnalezionych dokumentach **zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa** (w tym infliksymabu, adalimumabu i golimumabu), obok wedolizumabu, ustekinumabu oraz tofacytynibu, jako jednej z opcji terapeutycznych stosowanych **w indukcji i podtrzymaniu remisji, w leczeniu pacjentów z WZJG**.

Zalecenia PTG-E 2023, dla choroby o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, zalecają leczenie lekiem anty-TNF, wedolizumabem, ustekinumabem lub tofacytynibem u pacjentów steroidoopornych, steroidozależnych i/lub z nietolerancją steroidów.

W wytycznych europejskich (ECCO 2022) zaleca się leczenie anty-TNF (infliksymabem, adalimumabem i golimumabem) w celu wywołania i utrzymania remisji u pacjentów z umiarkowaną lub ciężko aktywnym WZJG, którzy mają niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalne leczenie. W dokumencie wskazano, iż konwencjonalne leczenie w większości badań definiowano jako kortykosteroidy, immunomodulatory lub obie te terapie.

W rekomendacjach AGA 2024, u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, zaleca się stosowanie infliksymabu, golimumabu, wedolizumabu, tofacytynibu, upadacytynibu, ustekinumabu, ozanimodu, etrasimodu, risankizumabu i guselkumabu (silna rekomendacja) oraz adalimumabu, filgotynibu lub mirikizumabu (rekomendacja warunkowa) zamiast braku leczenia.

W wytycznych rekomendowano warunkowo, iż w przypadku dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG, u których nie stosowano wcześniej zaawansowanych terapii, stosowanie leków o wyższej skuteczności (infliksymab, wedolizumab, ozanimod, etrasimod, upadacytynib, risankizumab, guselkumab) lub leków o umiarkowanej skuteczności (golimumab, ustekinumab, tofacytynib, filgotynib, mirikizumab) zamiast leków o mniejszej skuteczności (adalimumab).

Wytyczne AGA 2024 rekomendują również, u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, stosowanie infliksymabu w skojarzeniu z immunomodulatorami zamiast stosowania infliksymabu lub immunomodulatora w monoterapii.

W rekomendacjach AGA 2024 odniesiono się do podskórnej drogi podania infliksymabu, wskazując, iż postaci do podawania podskórnego infliksymabu wykazały porównywalną skuteczność do odpowiednich dawek podtrzymujących podawanych dożylnie. W rekomendacjach PTG-E 2023 wskazano na fakt, iż ostatnio w Europie została dopuszczona także podskórna forma leku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia WZJG**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTG-E 2023 (Polska)	<p><b>Wytyczne Polskiego towarzystwa Gastroenterologii i Polskiego Krajowego Konsultanta w dziedzinie Gastroenterologii dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</b></p> <p>Zalecenia dotyczą postępowania z pacjentami dorosłymi (powyżej 18. roku życia) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG).</p> <p><u>Leczenie (aktywność łagodna do umiarkowanej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się leczenie mesalazyną (w postaci doustnej i/lub doodbytnicznej) w przypadku zaostrzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Leczenie skojarzone preparatem doustnym i doodbytnicznym jest skuteczniejsze niż leczenie pojedynczą postacią leku. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne).</li> <li>• Zaleca się leczenie podtrzymujące mesalazyną u pacjentów, u których uzyskano remisję przy użyciu tego leku. (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne).</li> <li>• W przypadku nieuzyskania remisji za pomocą mesalazyny zaleca się zastosowanie steroidów o działaniu miejscowym (budezonid) lub ogólnym (prednizon, metyloprednizolon). Wybór preparatu powinien być uzależniony głównie od nasilenia objawów. (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne).</li> <li>• Zaleca się leczenie podtrzymujące mesalazyną u pacjentów, u których remisję uzyskano za pomocą steroidów i mesalazyny. (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne).</li> <li>• W przypadku steroidozależności lub steroidooporności zaleca się leczenie lekami immunosupresyjnymi lub biologicznymi, lub tofacytynibem. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne)</li> <li>• Tiopuryny nie powinny być stosowane w leczeniu indukcyjnym. (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne).</li> <li>• Spośród leków ukierunkowanych molekularnie <b>przeciwciała anty-TNF</b>, wedolizumab, ustekinumab lub tofacytynib mogą być stosowane jako leki pierwszego wyboru (po nieskuteczności bądź w przypadku nietolerancji leków konwencjonalnych), a także w przypadku pierwotnej nieskuteczności lub utraty skuteczności</li> </ul>

	<p>innego preparatu. Wybór preparatu zależy od profilu pacjenta. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słabe).</p> <p>Leki ukierunkowane molekularnie wykorzystuje się w przypadku braku skuteczności dotychczas zastosowanych leków w leczeniu indukcyjnym (w tym w przypadku steroidooporności) lub kolejnych nawrotów pomimo optymalnego leczenia podtrzymującego (w tym w przypadku steroidozależności), lub w przypadku nietolerancji albo wystąpienia działań niepożądanych wcześniej zastosowanych leków konwencjonalnych (mesalazyna, steroidy, leki immunosupresyjne).</p> <p><b>Leczenie (aktywność umiarkowana do ciężkiej):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się steroidy ogólnoustrojowe i mesalazynę jako leczenie pierwszego wyboru w indukcji remisji. (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne).</li> </ul> <p>W przypadku postaci umiarkowanej do ciężkiej w leczeniu indukcyjnym zaleca się stosowanie mesalazyny w dużych dawkach (w postaci doustnej i – jeśli takie leczenie jest tolerowane – miejscowej), w skojarzeniu ze steroidami ogólnoustrojowymi (w standardowej dawce).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się leczenie podtrzymujące tiopurynami u wybranych pacjentów, u których remisję osiągnięto za pomocą steroidów. U każdego chorego, jeśli nie ma przeciwwskazań, należy dodatkowo stosować mesalazynę w ramach terapii podtrzymującej. (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne).</li> <li>• Zaleca się leczenie lekiem <b>anty-TNF</b>, wedolizumabem, ustekinumabem lub tofacytynibem u pacjentów steroidoopornych, steroidozależnych i/lub z nietolerancją steroidów. (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne).</li> </ul> <p><b>Ciężki ostry rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ASUC):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugeruje się leczenie steroidami dożylnymi w warunkach szpitalnych pacjentów spełniających kryteria ostrego, ciężkiego zaostrzenia według Truelove'a-Wittsa. (jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: słabe).</li> <li>• Zaleca się leczenie <b>infliksymabem</b> pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi po 3 dniach leczenia steroidami dożylnymi. Alternatywnie do <b>infliksymabu</b> można zastosować cyklosporynę. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne).</li> <li>• Sugeruje się leczenie chirurgiczne, jeżeli nie uzyskano odpowiedzi po kolejnych 5 dniach terapii cyklosporyną lub <b>infliksymabem</b>. Leczenie chirurgiczne należy zawsze rozważyć, jeśli wystąpią objawy toksycznego rozdęcia okrężnicy, masywne krwawienie i/lub objawy wstrząsu. (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słabe).</li> <li>• Zaleca się leczenie podtrzymujące <b>infliksymabem</b> u pacjentów, u których odpowiedź uzyskano za pomocą tego leku. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne).</li> <li>• Sugeruje się leczenie podtrzymujące tiopurynami u pacjentów, u których odpowiedź uzyskano za pomocą cyklosporyny. (jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: słabe).</li> </ul> <p><b>Nowe leki</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rejestracja nowych leków w terapii WZJG może znacznie poprawić możliwości leczenia tej grupy chorych. Ozanimod (modulator receptorów sfingozyno-1-fosforanowych) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego. Miejsce nowych, selektywnych inhibitorów kinaz janusowych, takich jak upadacytynib i filgotynib, w algorytmie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wydaje się zbliżone do dotychczas stosowanego tofacytynibu. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne).</li> </ul> <p><b>Jakość dowodów:</b></p> <p><i>Wysoka - dostępne jest jedno lub więcej wysokiej jakości, dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją i grupą kontrolną (randomized controlled trials – RCT), które dają spójne i umożliwiające bezpośrednio wykorzystanie wnioski. To oznacza, że dalsze badania w sposób bardzo mało prawdopodobny wpłyną na oszacowany efekt.</i></p> <p><i>Umiarkowana - dostępne są badania RCT, ale obarczone ważnymi ograniczeniami, takimi jak stronnicza ocena efektu leczenia, duża strata pacjentów w trakcie obserwacji, brak zaślepienia, niewyjaśniona niejednorodność, pośrednie wnioskowanie odnoszące się do podobnych (ale nie identycznych) populacji badanych, badania przeprowadzone na bardzo małej liczbie pacjentów lub uwzględniające niewielką liczbę zdarzeń (punktów końcowych).</i></p> <p><i>Ponadto istnieją dowody z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji, z dobrze przygotowanych badań analitycznych kohortowych lub kliniczno-kontrolnych oraz z wielu serii przypadków z interwencją lub bez interwencji.</i></p> <p><i>To oznacza, że dalsze badania mogą prawdopodobnie mieć ważny wpływ na oszacowany efekt i mogą go zmienić.</i></p> <p><i>Niska - badania obserwacyjne, typowo o niskiej jakości, ze względu na ryzyko wystąpienia błędów. To oznacza, że dalsze badania prawie na pewno będą miały istotny wpływ na oszacowany efekt i najprawdopodobniej go zmienią.</i></p> <p><i>Bardzo niska - dowody są sprzeczne, niskiej jakości lub z brakiem wyników, w związku z tym bilans korzyści i ryzyka nie może być ustalony. To oznacza, że każdy oszacowany efekt jest bardzo niepewny jako dowód lub wręcz jest niedostępny lub nie pozwala na wyciągnięcie wniosków.</i></p> <p><b>Siła zalecenia:</b></p> <p><i>Silne - korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie. Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie sformułowane jako „rekomendujemy” lub „zalecamy”.</i></p> <p><i>Słabe - korzyści ściśle zrównoważone ryzykiem i obciążeniem. Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie sformułowane jako „sugerujemy”.</i></p>
--	---

	<p>Ocena poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta:  1 - całkowity brak akceptacji; 2 - brak akceptacji; 3 - częściowy brak akceptacji; 4 - częściowa akceptacja; 5 - akceptacja; 6 - całkowite poparcie.  <u>Źródła finansowania:</u> Nie przedstawiono informacji.  <u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
<p>ECCO 2022 (Europa)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</b>  <u>Leczenie WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego:</u>  Indukcja remisji w przypadku łagodnego do umiarkowanego aktywnego WZJG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się stosowanie doustnych 5-aminosalicylanów (5-ASA) w dawce <math>\geq 2</math> g/dobę w celu wywołania remisji u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego aktywnym WZJG (silna rekomendacja; jakość dowodów niska).</li> <li>• Zaleca się miejscowe (doodbytnicze) 5-ASA w dawce <math>\geq 1</math> g/dobę w celu wywołania remisji w aktywnym dystalnym WZJG (silna rekomendacja, niska jakość dowodów).</li> <li>• Sugeruje się stosowanie doustnego 5-ASA (<math>\geq 2</math> g/dobę) w połączeniu z miejscowym (doodbytniczym) 5-ASA zamiast doustnej monoterapii 5-ASA w celu wywołania remisji u dorosłych pacjentów z aktywnym WZJG o zasięgu co najmniej odbytniczo-esiczym (słaba rekomendacja; bardzo niska jakość dowodów).</li> <li>• Zaleca się stosowanie miejscowych (doodbytniczych) sterydów w celu wywołania remisji u pacjentów z aktywnym dystalnym WZJG (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów).</li> <li>• Sugeruje się leczenie miejscowymi (doodbytniczymi) 5-ASA zamiast miejscowych (doodbytniczych) sterydów w celu wywołania remisji u pacjentów z aktywnym dystalnym WZJG (słaba rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów).</li> <li>• Sugeruje się stosowanie kortykosteroidów uwalniających się do jelita grubego w celu wywołania remisji u pacjentów z aktywnym łagodnym do umiarkowanego WZJG (słaba rekomendacja, niska jakość dowodów).</li> <li>• Sugeruje się, aby nie stosować tiopuryn w monoterapii w celu wywołania remisji u pacjentów z aktywnym WZJG (słaba rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów).</li> </ul> <p><u>Utrzymanie remisji w przypadku łagodnego do umiarkowanego aktywnego WZJG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się stosowanie doustnego 5-ASA w dawce <math>\geq 2</math> g/dzień w celu utrzymania remisji u pacjentów z WZJG (silna rekomendacja; bardzo niska jakość dowodów).</li> <li>• Sugeruje się stosowanie miejscowego (doodbytniczego) 5-ASA w celu utrzymania remisji u pacjentów z dystalnym WZJG (słaba rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów).</li> <li>• Zaleca się monoterapię tiopurynami w celu utrzymania remisji u pacjentów z WZJG zależnym od steroidów lub nietolerujących 5-ASA (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).</li> </ul> <p><u>Leczenie WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</u>  Indukcja remisji w przypadku umiarkowanego do ciężkiego aktywnego WZJG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się doustny prednizolon w celu wywołania remisji u pacjentów niehospitalizowanych z umiarkowaniem lub ciężko aktywnym WZJG (silna rekomendacja; bardzo niska jakość dowodów).</li> <li>• Zaleca się leczenie anty-TNF (<b>infliksymab</b>, adalimumab i golimumab) w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowaniem lub ciężko aktywnym WZJG, którzy mają niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalne leczenie (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).</li> </ul> <p>Zidentyfikowano dziewięć odpowiednich RCT, w których porównywano leki anty-TNF (<b>infliksymab</b>, adalimumab, golimumab) z placebo u pacjentów z umiarkowaniem lub ciężko aktywną postacią WZJG. Kwalifikacja pacjenta wymagała niewystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne terapie lub ich nietolerancję, które w większości badań definiowano jako kortykosteroidy, immunomodulatory lub obie te terapie, chociaż trzy RCT dopuszczały również niewystarczającą odpowiedź na doustny 5-ASA lub jego nietolerancję (...). Optymalny moment wprowadzenia terapii anty-TNF nie został jeszcze określony. W przeciwieństwie do choroby Leśniowskiego-Crohna, żadna analiza post hoc nie wykazała zwiększonej skuteczności leków anty-TNF stosowanych na wczesnym etapie przebiegu choroby WZJG (...).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się leczenie wedolizumabem w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowaniem do ciężko aktywnym WZJG, którzy mają niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalną terapię (silna rekomendacja, niska jakość dowodów).</li> <li>• Zaleca się leczenie tofacytynibem w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowaniem do ciężko aktywnym WZJG, którzy mają niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalną terapię (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).</li> <li>• Zaleca się leczenie ustekinumabem w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowaniem do ciężko aktywnym WZJG z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na konwencjonalną terapię. (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).</li> </ul> <p><u>Utrzymanie remisji w przypadku umiarkowanego do ciężkiego aktywnego WZJG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się stosowanie leków anty-TNF (<b>infliksymab</b>, adalimumab lub golimumab) w celu utrzymania remisji u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną tym samym lekiem (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</li> <li>• U pacjentów z WZJG, którzy utracili odpowiedź na lek anty-TNF, obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić lub odradzić stosowanie terapeutycznego monitorowania leków w celu poprawy wyników klinicznych.</li> <li>• Zaleca się stosowanie wedolizumabu w celu utrzymania remisji u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną wedolizumabem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugeruje się stosowanie wedolizumabu zamiast adalimumabu w celu indukcji i utrzymania remisji u pacjentów z umiarkowanie lub ciężko aktywnym WZJG (słaba rekomendacja, niski poziom dowodów).</li> <li>• Zaleca się stosowanie tofacytynibu w celu utrzymania remisji u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną tofacytynibem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</li> <li>• Zaleca się stosowanie ustekinumabu w celu utrzymania remisji u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną ustekinumabem (silna rekomendacja, umiarkowana jakość danych).</li> </ul> <p><u>Poziom rekomendacji:</u>  silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem;  rekomendacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka.</p> <p><u>Siła dowodów:</u>  dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;  dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;  dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;  dowody o bardzo niskiej jakości – jakkolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny.</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Projekt został zainicjowany, sfinansowany i wspierany przez ECCO.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
<p style="text-align: center;"><b>AGA 2024 (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne kliniczne AGA aktualizowane na bieżąco (ang. Living Clinical Practice Guideline) dotyczące leczenia farmakologicznego umiarkowanego do ciężkiego WZJG</b></p> <p><u>Zastosowanie i pozycjonowanie zaawansowanych terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG AGA zaleca stosowanie <b>infliksymabu</b>, golimumabu, wedolizumabu, tofacytynibu, upadacytynibu, ustekinumabu, ozanimodu, etrasimodu, risankizumabu i guselkumabu zamiast braku leczenia. (silna rekomendacja, umiarkowana do wysokiej pewność dowodów).</li> </ul> <p>W Stanach Zjednoczonych FDA zarejestrowała stosowanie inhibitorów JAK u pacjentów z wcześniejszą nieskutecznością lub nietolerancją terapii lekami anty-TNF.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG AGA sugeruje stosowanie adalimumabu, filgotynibu lub mirikizumabu zamiast braku leczenia. (rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność dowodów).</li> </ul> <p>Rozważania dotyczące wdrożenia zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibitory JAK (tofacytynib, filgotynib, upadacytynib) mają ograniczone zastosowanie u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej zaawansowanej terapii. FDA zarejestrowała stosowanie inhibitorów JAK u pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem lub nietolerancją leków anty-TNF. W Europie EMA zaleca ostrożne stosowanie inhibitorów JAK jako leków pierwszego rzutu u pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym w wieku 65 lat lub starszych, obecnych lub byłych długoterminowych palaczy, z historią chorób sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca lub udar) oraz historią nowotworu.</li> <li>○ Leki biopodobne <b>infliksymab</b>, adalimumab i ustekinumab można uznać za równoważne ich lekom oryginalnym pod względem skuteczności w zakresie wyboru terapii.</li> <li>○ Postacie do podawania podskórnego <b>infliksymabu</b> i wedolizumabu wykazały porównywalną skuteczność do odpowiednich dawek podtrzymujących podawanych dożylnie.</li> <li>○ U pacjentów, szczególnie tych z ciężką chorobą, przedłużone schematy indukcji (do 16 tygodni) lub eskalacja dawki mogą być korzystne w przypadku niektórych leków.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG, u których nie stosowano wcześniej zaawansowanych terapii, AGA sugeruje stosowanie leków o wyższej skuteczności (<b>infliksymab</b>, wedolizumab, ozanimod, etrasimod, upadacytynib, risankizumab, guselkumab) lub leków o umiarkowanej skuteczności (golimumab, ustekinumab, tofacytynib, filgotynib, mirikizumab) zamiast leków o mniejszej skuteczności (adalimumab). (rekomendacja warunkowa, niska pewność dowodów).</li> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, u których wcześniej zastosowano 1 lub więcej zaawansowanych terapii, w szczególności leki anty-TNF, AGA sugeruje stosowanie leku o wyższej skuteczności (tofacytynib, upadacytynib, ustekinumab) lub leku o umiarkowanej skuteczności (filgotynib, mirikizumab, risankizumab, guselkumab), a nie leku o mniejszej skuteczności (adalimumab, wedolizumab, ozanimod, etrasimod). (rekomendacja warunkowa, niska pewność dowodów).</li> </ul> <p><u>Stosowanie immunomodulatorów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowanym do ciężkiego WZJG AGA sugeruje, aby nie stosować monoterapii tiopuryną w celu wywołania remisji. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność dowodów).</li> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowanym do ciężkiego WZJG w remisji AGA sugeruje, aby stosować monoterapię tiopuryną, zamiast nie stosowania żadnego leczenia, w celu utrzymania remisji, zwykle indukowanej za pomocą kortykosteroidów. (rekomendacja warunkowa, niska pewność dowodów).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowanym do ciężkiego WZJG AGA sugeruje, aby nie stosować monoterapii metotreksatem w celu wywołania lub utrzymania remisji. (rekomenacja warunkowa, niska pewność dowodów).</li> </ul> <p><u>Terapia skojarzona lekami biologicznymi i immunomodulatorami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG AGA sugeruje stosowanie <b>infliksymabu</b> w skojarzeniu z immunomodulatorem zamiast <b>infliksymabu</b> lub samego immunomodulatora. (rekomenacja warunkowa, umiarkowana pewność dowodów).</li> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG AGA sugeruje stosowanie adalimumabu lub golimumabu w skojarzeniu z immunomodulatorem zamiast monoterapii adalimumabem, golimumabem lub immunomodulatorem. (rekomenacja warunkowa, niska pewność dowodów).</li> <li>• U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, AGA nie wydaje rekomendacji dot. stosowaniu leków biologicznych niebędących antagonistami TNF w skojarzeniu z immunomodulatorem zamiast stosowania leków biologicznych niebędących antagonistami TNF w monoterapii. (brak rekomendacji, luka w wiedzy).</li> </ul> <p><u>Poziom rekomendacji:</u>  <i>silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem;</i>  <i>rekomenacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka.</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u>  <i>dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i>  <i>dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i>  <i>dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego;</i>  <i>dowody o bardzo niskiej jakości – jakkolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny.</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> <i>Projekt został sfinansowany przez AGA.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>Przedstawiono konflikty interesów autorów.</i></p>
--	--

AGA, American Gastroenterological Association; ECCO, European Crohn's and Colitis Organization; PTG-E, Polskie Towarzystwo Gastroenterologii.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 10 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi od Konsultant Wojewódzkiej (KW) w dz. gastroenterologii – prof. Elżbiety Poniewierki oraz Konsultanta Krajowego (KK) w dz. gastroenterologii – prof. Jarosława Reguły. Opinia KK w dz. gastroenterologii odnosiła się tylko do zmian w treści programów lekowych B.32 (ChLC) oraz B.55 (WZJG), dlatego też odpowiedni komentarz w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 7 niniejszej AWA.

Prof. Poniewierka zaznacza, że w przypadku pacjentów z ChLC czy WZJG zastosowanie ampułkostrzykawkę INF s.c. nie zmieni odsetka pacjentów skutecznie leczonych infliksymabem. Natomiast wśród osób, które mogą w szczególności skorzystać ze zmiany formy podania leku KW wskazuje głównie młodych pacjentów (uczniowie/studenci/osoby rozpoczynające karierę zawodową).

**Tabela 13. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych**

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<b>prof. Elżbieta Poniewierka</b> <b>KW w dz. gastroenterologii</b>	<b>ChLC (PL B.32) oraz WZJG (PL B.55)</b>
	<p>Wśród technologii opcjonalnych KW wskazuje ogółem leki immunosupresyjne, które są obecnie stosowane u 50% pacjentów w analizowanych schorzeniach. Jak podkreśla KW zastosowanie ampułkostrzykawkę INF s.c. nie zmieni odsetka pacjentów skutecznie leczonych INF.</p> <p>KW podkreśla, że istotnym punktem końcowym w badaniach nad skutecznością INF s.c. w leczeniu ChLC i WZJG jest głównie remisja choroby, ale też zmniejszenie dolegliwości, spadek nasilenia zapalenia oraz zmniejszenie wskazań do hospitalizacji.</p> <p>Jedyny problem jaki KW zauważa w zakresie INF s.c. to konieczność okresowego stosowania leku w warunkach szpitalnych, w zależności od stosowanego schematu leczenia.</p> <p>Wśród osób, które mogą w szczególności skorzystać ze zmiany formy podania leku KW wskazuje głównie młodych pacjentów tj. uczniów, studentów, osób u progu kariery zawodowej.</p>

ChLC, choroba Leśniowskiego-Crohna, INF s.c., infliksymab podawany drogą podskórną; KK/KW, Konsultant Krajowy/Wojewódzki; PL, program lekowy; WZJG, wrzodzące zapalenie jelita grubego

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Poniżej przedstawiono terapie refundowane w programach lekowych B.33, B.35, B.36, B.47, B.32 i B.55. Wymienione technologie dostępne są zgodnie ze wskazanymi w opisie programów warunkami i kryteriami.

W programie B.33 Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08) finansowaniem objęte jest leczenie: adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, tocilizumabem, rytuksymabem, baricytynibem, tofacytynibem, upadacytynibem, filgotynibem, anakinrą, kanakinumabem.

W programie B.35 Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) finansowaniem objęte jest leczenie: adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, iksekizumabem, sekukinabem, tofacytynibem, upadacytynibem, ryzankizumabem, guselkumabem, bimekizumabem,

W programie B.36 Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45) finansowaniem objęte jest leczenie: adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, sekukinumabem, iksekizumabem, upadacytynibem, tofacytynibem, bimekizumabem,

W programie B.47 Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0) finansowane są: adalimumab, etanercept, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab, ustekinumab, ryzankizumab, guselkumab, certolizumab pegol, tyldrakizumab i bimekizumab.

W programie B.32 Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) finansowane są: infliksymab, adalimumab, wedolizumab, ustekinumab, upadacytynib.

W programie B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) finansowane są: infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab, filgotynib, ozanimod, upadacytynib, mirikizumab.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
infliksymab (INF) w postaci dożylniej (i.v.)	<p>Wybór komparatora zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy wynika przede wszystkim ze schematu dawkowania INF. Zgodnie z zapisami ChPL Remsima schemat terapeutyczny w przypadku stosowania postaci podskórnej (s.c.) obejmuje podanie dożylnie leku w celu indukcji remisji a następnie podanie s.c. w ramach leczenia podtrzymującego. Zatem w warunkach polskiej praktyki klinicznej wybór pomiędzy terapiami będzie dotyczył jedynie kontynuacji terapii INF i.v. lub zmiany terapii na INF s.c. (a nie zmiany innego leku z programu na INF s.c.).</p> <p>Wnioskodawca zaznacza, że w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), zgodnie z ChPL, dopuszczalne jest rozpoczęcie terapii od INF s.c., ale nie jest to obligatoryjne. Dlatego w przypadku rozpoczęcia terapii od INF i.v. argumentacja za wykluczeniem podstałych leków finansowanych obecnie w programie lekowym leczenia RZS jako komparatorów jest analogiczna jak cytowana powyżej. Jednak jeśli terapia rozpoczynana jest od INF s.c., za wyborem jako komparatora jedynie INF i.v., zgodnie z argumentacją wnioskodawcy, stoi fakt, że decyzja kliniczna dot. wyboru przez lekarza określonego leku refundowanego obecnie w ramach PL B.33. uzależniona jest przede wszystkim i w pierwszej kolejności od prezentowanych przez chorego specyficznych objawów choroby, tym samym w pierwszej kolejności następuje wybór określonego leku, który stanowi optymalne rozwiązanie terapeutyczne dla danego chorego, a w drugiej kolejności rozważana jest droga podania leku, jeśli możliwy jest wybór.</p>	Wybór prawidłowy – patrz komentarz pod tabelą

Wybór prawidłowy, jednak zgodnie z ChPL Remsima we wskazaniach RZS leczenie INF s.c. można rozpocząć bez wcześniejszego podawania INF i.v. W ww. programie dostępne są inne terapie podskórne, które należy rozważyć jako komparatory dla wnioskowanej interwencji. Analitycy Agencji podnieśli brak uwzględniania tych komparatorów w ramach pisma dot. niespełnienia wymagań minimalnych. Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy w praktyce klinicznej większość chorych rozpoczyna leczenie od postaci dożylniej, zatem jedynym komparatorem dla INF s.c. będzie INF i.v. Analitycy Agencji przyjmują wyjaśnienie wnioskodawcy.



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy dla leku Remsima (infliksymab) w postaci podskórnej stosowanego u dorosłych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy plackowatej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p><b>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</b> Dorośli chorzy z aktywną postacią RZS. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Remsima dla postaci podskórnej, tj. w skojarzeniu z metotreksatem w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorosłych chorych z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem.</li> </ul> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.33. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych <math>\geq 18</math> r.ż.</p>		
	<p><b>Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)</b> Dorośli chorzy z ciężką lub umiarkowaną aktywną postacią ChLC Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Remsima dla postaci podskórnej, tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia;</li> <li>leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami u dorosłych chorych, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).</li> </ul> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.32. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych <math>\geq 18</math> r.ż.</p>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. populacja pediatryczna.	
	<p><b>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)</b> Dorośli chorzy z ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Remsima dla postaci podskórnej, tj.: w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle</p>		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.55. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych <math>\geq 18</math> r.ż.</p> <p><b>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</b> Dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią ZZSK. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Remsima dla postaci podskórnej, tj. w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.36. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych <math>\geq 18</math> r.ż.</p> <p><b>Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)</b> Dorośli chorzy z aktywnym ŁZS. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Remsima dla postaci podskórnej, tj.: w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca. Leczenie należy podawać: • w skojarzeniu z metotreksatem • lub w monoterapii u chorych, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.35. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych <math>\geq 18</math> r.ż.</p> <p><b>Łuszczycyca plackowata</b> Dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Remsima dla postaci podskórnej, tj. w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.47. Wnioskowana populacja docelowa obejmuje jednak wyłącznie chorych dorosłych, ze względu na rejestrację INF s.c. u chorych <math>\geq 18</math> r.ż.</p> <p><b>Komentarz:</b> W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>		
<b>Interwencja</b>	<p>Produkt leczniczy Remsima podawany podskórnie stosowany zgodnie z ChPL w ampulko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Zalecany schemat dawkowania infliksymabu składa się z 2 części: <i>Dawka indukcyjna</i></p>	Inna niż produkt leczniczy infliksymab s.c.	<p>Interwencje stanowi każdy produkt zawierający infliksymab s.c., nie tylko Remsima.</p> <p>W RZS leczenie infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p><u>RZS:</u> Leczenie należy rozpocząć od dawek nasycających INF, które mogą być podawane dożylnie lub podskórnie. Jeśli stosuje się dawki podskórne, produkt leczniczy Remsima 120 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, następnie wykonywać dodatkowe wstrzyknięcia podskórne 1, 2, 3 i 4 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu, a następnie co 2 tygodnie. Jeśli podczas rozpoczęcia terapii podano dożylnie dawki nasycające INF, dwie infuzje INF w dawce 3 mg/kg powinny być podane w odstępie 2 tygodni. Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po drugim podaniu dożylnym.</p> <p><u>ChLC, WZJG, ZZSK, ChLC, WZJG, ZZSK, ŁZS, Łuszczycyca:</u> Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji INF w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i> Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie.</p>		
<b>Komparator<sup>7</sup></b>	<p>Infliksymab w postaci dożylniej finansowany w ramach Programów Lekowych B.33, B.32, B.55, B.36, B.35 i B.47. Infliksymab w postaci dożylniej podawany zgodnie z ChPL Remsima.</p>	Niezgodny z założonymi	Brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.</p> <p><u>RZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena odpowiedzi na leczenie (np. ACR, DAS28, EULAR);</li> <li>ocena jakości życia (np. wynik kwestionariusza HAQ);</li> <li>biomarkery stanu zapalnego (CRP, RF);</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>ChLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź i remisja kliniczna (np. CDAI);</li> <li>odpowiedź endoskopowa;</li> <li>remisja endoskopowa;</li> <li>jakość życia (np. SIBDQ);</li> <li>biomarkery stanu zapalnego (CRP, kalprotektyna);</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>WZJG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź i remisja kliniczna (np. Mayo);</li> <li>remisja histologiczna;</li> <li>odpowiedź kliniczna;</li> <li>poprawa endoskopowa;</li> <li>wygojenie błony śluzowej;</li> <li>jakość życia (np. SIBDQ);</li> <li>biomarkery stanu zapalnego (CRP, kalprotektyna);</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>ZZSK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40);</li> <li>ocena sprawności (np. BASFI);</li> <li>jakość życia;</li> <li>aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP);</li> <li>ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI);</li> <li>objawy choroby (np. ból);</li> <li>zmiany radiograficzne (np. MRI SPARCC);</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>ŁZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC);</li> <li>remisja choroby;</li> </ul>	Punkty końcowe niezgodne z założonymi.	Brak uwag

<sup>7</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>nawrót choroby;</li> <li>jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, DLQI);</li> <li>ocena zapalenia przyczepów ścięgniowych (<i>enthesitis</i>);</li> <li>ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>);</li> <li>nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI);</li> <li>nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F);</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Łuszczyca plackowata:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI);</li> <li>odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI);</li> <li>aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy);</li> <li>ocena nasilenia bólu/świądu w skali VAS;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> włączane będą także kluczowe farmakokinetyczne pierwszorzędowe punkty końcowe i istotne klinicznie farmakodynamiczne punkty końcowe (stężenie CRP, kalprotektyny w kale, RF).</p>		
<b>Metodyka</b>	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy post-hoc, analizy zbiorcze (ang. <i>pooled</i> )	Niejednoznaczny zapis dotyczący minimalnej liczebności pacjentów w badaniu – sugeruje się doprecyzowanie zapisu poprzez wskazanie czy odnosi się do liczebności w badaniu ogółem czy w grupie stosującej interwencję.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).		
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).		
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).		
	Badania, w których udział brało co najmniej 50 chorych ogółem.		
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.	Brak uwag
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.		

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz wtórnych, dokonano przeszukania w bazach głównych m.in. w Medline (przez PubMed), Embase, oraz the Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 01.02.2024 r. Dodatkową aktualizację przeprowadzono 8.01.2025.

Przeszukano również rejestry badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*, jak również odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić może konstrukcja strategii wyszukiwania. Należy podkreślić, że niektóre zastosowane w strategii zapytania dotyczące interwencji – "bow 015", "cmab 008", "gb 242", "gp 1111", "pf 6438179", "pf6438179", "revllex", "ro6897845", "sti 002", "sti002", "ta 650", "ta650", generowały błąd wyszukiwania w bazie Pubmed („*Quoted phrase not found in phrase index*"). Powyższy błąd wiąże się z automatycznym rozszerzeniem wyszukiwania w bazie przez zastosowanie rozwinięcia/rozszerzenia poszczególnych słów w cudzysłowie oraz połączenie ich operatorem AND, co prowadzi do obniżenia swoistości oraz zawyżenia wyników wyszukiwania, włączając przypadkowe prace (niezwiązane z tematem wyszukiwania). Należy jednak podkreślić, że powyższe zastrzeżenie nie wpływa na finalną poprawność wyszukiwania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Medline przez PubMed oraz Embase przez Ovid z zastosowaniem strategii wyszukiwania przedstawionej w AKL wnioskodawcy, z uwzględnieniem powyższej modyfikacji zapytań dotyczących interwencji (usunięcie ww. zapytań) w bazie PubMed. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 6.12.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli następujące badania:

- opublikowane po dacie wyszukiwania w AKL wnioskodawcy:
  - wtórne (przeglądy systematyczne): Elford 2024, Chetwood 2024;
  - pierwotne: Ferreira 2024, Iborra 2024, Bothorel 2024;
- wykluczone z przeglądu wnioskodawcy, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wg analityków Agencji:
  - pierwotne: Roblin 2022, Huguet 2022.

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych analiza wnioskodawcy została uzupełniona o publikacje Elford 2024, Chetwood 2024 oraz Iborra 2024. Natomiast badania Bothorel 2024 oraz Ferreira 2024 zostały zweryfikowane pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia zdefiniowanymi w schemacie PICOS i odrzucone.

Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zidentyfikowane w ramach wyszukiwania własnego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo infliksymabu w podaniu podskórnym (s.c.) w porównaniu do infliksymabu w podaniu dożylnym (i.v.):

- badanie CT-P13 3.5 (Westhovens 2021, EMA EPAR 2019) – RCT, podwójnie zaślepione, podwójnie pozorowane (maskowane), w celu wykazania nie mniejszej skuteczności (hipoteza *non-inferiority*) INF s.c. w porównaniu do INF i.v. w populacji chorych na RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat (MTX);
- badanie CT-P13 1.6 (Schreiber 2021, EMA EPAR 2020) – RCT, otwarte, w celu wykazania nie mniejszej skuteczności (hipoteza *non-inferiority*) INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na nieswoistą chorobę zapalną jelit (NChZJ).

Włączone badania z randomizacją składały się z dwóch części:

- część pierwsza dotyczyła farmakokinetyki i polegała na ustaleniu dawki INF s.c. (ang. dose-loading);
- w części drugiej testowano hipotezę *non-inferiority* dla porównania INF s.c. w dawce 120 mg, podawanego co 2 tygodnie i INF i.v. w dawce:
  - 3 mg/kg – w badaniu CT-P13 3.5 (Westhovens 2021) w populacji pacjentów z RZS;
  - 5 mg/kg – w badaniu CT-P13 1.6 (Schreiber 2021), podawanego co 8 tygodni, w populacji pacjentów z NChZJ.

W AKL wnioskodawcy analizowano jedynie drugą część badań CT-P13 3.5 i CT-P13 1.6, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. w porównaniu z INF i.v.

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono:

- Iborra 2024 w populacji chorych na ChLC i WZJG; badanie obserwacyjne, jednoramienne wieloośrodkowe;
- Huguet 2022 w populacji chorych na ChLC i WZJG; badanie prospektywne, wieloośrodkowe.
- 4 badania wtórne: Caporali 2021, Chetwood 2024, Elford 2024, Peyrin-Biroulet 2024
- 2 badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE):
  - REMSWITCH (Buisson 2023) – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie obserwacyjne, obejmujące pacjentów z ChLC i WZJG przyjmujący INF i.v. (5 lub 10 mg/kg co 4 tygodnie, 6 tygodni lub 8 tygodni), którzy zmienili leczenie na INF s.c.;
  - REMSWITCH-LT (Buisson 2024) – wieloośrodkowe, jednoramienne badanie obserwacyjne (faza przedłużona badania REMSWITCH), obejmująca pacjentów z okresem obserwacji >6 miesięcy.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

**Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)**

Tabela 16. Skrótowa charakterystyka badania z randomizacją włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy we wskazaniu RZS

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CT-P13 3.5</b> (Westhovens 2021, EMA EPAR 2019, NCT03147248)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Celltrion, Inc.</p>	<p><b>Typ:</b> badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, międzynarodowe, wieloośrodkowe, faza I/III</p> <p>Dwie części badania: część I: faza nasycenia (ang. dose-loading), część II: testowano hipotezę <i>non-inferiority</i> dla porównania INF s.c. i INF i.v.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 76 ośrodków w 12 krajach (głównie europejskie oraz 9 ośrodków południowoamerykańskich i 2 ośrodki azjatyckie)</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak, 1:1</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> <i>non-inferiority</i>, (założono -0,6 <i>non-inferiority margin</i>)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 54 tyg.<sup>8</sup></p> <p>W tyg. 6. chorzy, którzy otrzymali 2 dawki INF i.v. (3 mg/kg w tygodniu 0. i tygodniu 2.), zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego:</p> <p><b>Interwencja:</b> INF s.c. 120 mg co 2 tygodnie wraz z dożylnym PLC do 30. tyg.</p> <p><b>Komparator:</b> INF i.v. (3 mg/kg INF i.v. co 8 tygodni wraz z podskórnym PLC). W tygodniu 30. wszyscy chorzy otrzymujący INF i.v. przeszli na INF s.c. co 2 tygodnie do tygodnia 54.</p> <p><b>Leczenie uzupełniające:</b> Wszyscy chorzy otrzymywali MTX (12,5–25 mg/tydzień lub 10–25 mg/tydzień w Republice Korei, drogą doustną lub pozajelitową) i kwas foliowy (5 mg/tydzień, drogą doustną) przez cały czas trwania badania</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> INF s.c.: N=167 INF i.v.: N=176</p> <p>Ocena skuteczności przeprowadzona w populacji zbliżonej do ITT (mITT; <i>efficacy population</i>), obejmująca pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leczenia do tyg. 6. oraz mieli dostępny co najmniej 1 wynik w zakresie skuteczności po tyg. 6.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, łącznie z badania utracono 57 (16,6%) chorych spośród 343, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie INF s.c. utracono 26 (15,6%) chorych spośród 167 chorych, w tym: 12 (7,2%) z powodu</li> </ul>	<p><b>Chorzy na RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na MTX</b></p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-75 r.ż.;</li> <li>rozpoznanie RZS zgodnie z kryteriami klasyfikacji ACR/EULAR z 2010 r. <math>\geq 6</math> miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku (dzień 0);</li> <li>aktywna choroba zdefiniowana jako obecność sześciu lub więcej obrzękniętych stawów (z 28 ocenianych), sześciu lub więcej tkliwych stawów (z 28 ocenianych) oraz stężenie CRP w surowicy <math>&gt;0,6</math> mg/dl w badaniu przesiewowym;</li> <li>stosowanie MTX podawanego doustnie lub dojelitowo przez okres <math>\geq 3</math> miesięcy w dawce 12,5-25 mg/tydzień (10-25 mg/tydzień w Republice Korei). Chorzy musieli przyjmować MTX w stabilnej dawce 12,5-25 mg/tydzień (10-25 mg/tydzień w Republice Korei) przez <math>\geq 4</math> tygodnie przed pierwszym podaniem badanego leku (dzień 0);</li> <li>zachowana odpowiednia czynność nerek i wątroby podczas badania przesiewowego, określona przez następujące parametry: <ul style="list-style-type: none"> <li>kreatynina w surowicy <math>&lt;1,5 \times</math> GGN lub szacowany klirens kreatyniny <math>&gt;50</math> ml/min (według wzoru Cockcrofta-Gaulta);</li> <li>AIAT w surowicy <math>&lt;2,5 \times</math> GGN;</li> <li>AspAT w surowicy <math>&lt;2,5 \times</math> GGN;</li> <li>bilirubina całkowita w surowicy <math>&lt;2 \times</math> GGN;</li> </ul> </li> <li>następujące wyniki laboratoryjnych badań hematologicznych podczas badań przesiewowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>hemoglobina <math>\geq 8,5</math> g/dl (<math>\geq 85</math> g/l lub <math>5,28</math> mmol/l);</li> <li>liczba białych krwinek <math>\geq 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (<math>\geq 3,5 \times 10^9/l</math>);</li> <li>liczba neutrofilii <math>\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (<math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>);</li> <li>liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (<math>\geq 100 \times 10^9/l</math>);</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie leku biologicznego w leczeniu RZS i/lub inhibitora TNF w leczeniu innej choroby w wywiadzie;</li> <li>alergia na którąkolwiek substancję pomocniczą INF lub białko mysie i/lub ludzkie lub nadwrażliwość na produkty immunoglobulinowe;</li> <li>obecność lub przebyte w przeszłości określone zakażenia;</li> <li>obecność co najmniej jednego z następujących stanów medycznych: <ul style="list-style-type: none"> <li>otyłość (BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup>);</li> <li>niekontrolowana cukrzyca;</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (zdefiniowane jako skurczowe ciśnienie</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP w 22 tyg. względem wartości początkowych;</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP i DAS 28-OB względem wartości początkowych;</li> <li>odpowiedź na leczenie wg EULAR-CRP i EULAR-OB;</li> <li>odpowiedź na leczenie wg ACR20, ACR50 oraz ACR70;</li> <li>łączony wynik ACR (ang. hybrid ACR);</li> <li>ocena wg CDAI i SDAI;</li> <li>jakość życia (kwestionariusz HAQ i SF-36);</li> <li>średnia zmiana stężenia CRP i RF względem wartości początkowych;</li> <li>profil bezpieczeństwa (TEAEs, SAEs, AEs szczególnie zainteresowania).</li> </ul>

<sup>8</sup> faza indukcji trwała do 6. tygodnia obserwacji. Obserwacja kliniczna po randomizowanym okresie leczenia trwała do 30. tygodnia (tj. 8 tygodni po ostatniej dawce INF i.v.). Od 30. tygodnia chorzy w ramieniu INF i.v., którzy przeszli na otrzymywanie INF s.c. byli obserwowani do 54. tygodnia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (3,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,8%) z powodów innych niż wymienione, po 2 (1,2%) z powodu znaczącego naruszenia protokołu badania i utraty z okresu obserwacji, 1 (0,6%) z powodu ciąży;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie INF i.v. utracono 31 (17,6%) chorych spośród 176 chorych, w tym 11 (6,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (5,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (2,8%) z powodów innych niż wymienione, 4 (2,3%) z powodu zgonu oraz 2 (1,1%) z powodu progresji choroby.</li> </ul>	<p>krwi <math>\geq 160</math> mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi <math>\geq 100</math> mmHg);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne określone choroby zapalne lub reumatyczne;</li> <li>nowotwór złośliwy w wywiadzie w okresie 5 lat poprzedzających pierwsze podanie leku, z określonymi wyjątkami;</li> <li>chłoniak lub choroba limfoproliferacyjna lub hiperplazja szpiku kostnego w wywiadzie;</li> <li>niewydolność serca klasy III lub IV wg <i>New York Heart Association</i>, ciężka niekontrolowana choroba serca lub zawał mięśnia sercowego w czasie 6 poprzedzających pierwsze podanie leku;</li> <li>przeszczepienie narządów;</li> <li>jakiegokolwiek niekontrolowana, klinicznie istotna choroba układu oddechowego;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymywanie lub zaplanowana terapia lekami niedozwolonymi w niniejszym badaniu;</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia – patrz AKL wnioskodawcy rozdz. 7.7.2</p>	

DAS 28-CRP/OB – wskaźnik aktywności choroby (*disease activity score*), skala kliniczna do oceny aktywności choroby i stopnia uszkodzenia stawów, w oparciu o parametry: liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstka, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barku i kolanowe), OB lub CRP, ogólna ocenę aktywności choroby przez pacjenta wg wzrokowej skali analogowej (VAS, 0–100).

EULAR-CRP/OB – odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR CRP/OB, oceniana na podstawie wartości oraz poprawy wskaźnika DAS 28 CRP/OB względem wartości początkowych.

ACR20, ACR50, ACR70 – definiowana jest odpowiednio jako poprawa w kryteriach ACR o 20, 50 i 70%. Oceniane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.: ogólna aktywność choroby w ocenie chorego wg VAS; ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza wg VAS; natężenie bólu w ocenie chorego wg VAS; stopień niesprawności wg HAQ; poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB).

Łączone ACR – zaprojektowany w celu połączenia wyników ACR20/50/70 ze średnią zmianą względem wartości początkowych we wszystkich 7 domenach ACR, umożliwiając tym samym wykrycie mniejszych różnic między terapiami przy jednoczesnym zachowaniu odpowiedzi ACR20/50/70 jako punktów odniesienia w celu ułatwienia raportowania.

Ocena w skali CDAI (ang. *Clinical Disease Activity Index*) – redukcja sumy bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego oraz ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza względem wartości początkowych.

Ocena w skali SDAI (ang. *Simplified Disease Activity Index*) – redukcja sumy bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego oraz ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza oraz stężenia CRP względem wartości początkowych.

Szczegółowy opis RCT znajduje się w rozdziale 3.5.2 oraz 7.7 AKL Wnioskodawcy.

**Tabela 17. Skrócowa charakterystyka badania wtórnego\* włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2
Caporali 2021	<p><b>Cel badania:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. do historycznych danych klinicznych dla INF i.v., adalimumabu i etanerceptu oraz ich odpowiednich leków biopodobnych w leczeniu chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> przegląd systematyczny</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Baza Embase (Embase, Medline, PubMed), baza Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment database). Poszukiwano artykułów opublikowanych od stycznia 2009 r. do sierpnia 2019 r.</p> <p>Data przeszukania baz: sierpień 2019 r.</p> <p><b>Populacja docelowa – kryteria włączenia do badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci dorośli (w wieku <math>\geq 18</math> lat);</li> <li>RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zdefiniowany jako: <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 6</math> obrzękniętych lub <math>\geq 6</math> tkliwych/bolesnych stawów;</li> <li>wskaźnik DAS28-OB lub DAS28-CRP <math>\geq 3,2</math>;</li> <li>co najmniej jedno z kryteriów: sztywność poranna stawów trwająca <math>\geq 45</math> min, CRP w surowicy <math>&gt; 1,0</math> mg/dl, OB <math>&gt; 28</math> mm/h;</li> </ul> </li> <li>równoczesne leczenie metotreksatem (MTX).</li> </ul> <p><b>Oceniane interwencje – kryteria włączenia do badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>infliksymab i.v.,</li> <li>adalimumab,</li> </ul>	<p>Kryteria Cook'a: 5/5</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o niskiej jakości</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• etanercept,</li> <li>• leków biopodobnych odpowiednie dla powyższych.</li> </ul> <p>Leczenie musiało być podawane w dawce i schemacie określonym w ChPL.</p> <p><b>Metodyka włączanych badań pierwotnych:</b> RCTs z grupami równoległymi (<i>parallel-group</i>) oraz otwarte (<i>open label</i>) fazy przedłużone RCTs.</p> <p><b>Liczba włączonych badań pierwotnych:</b> odnaleziono 13 RCT (przedstawionych w 16 publikacjach), w tym 6 badań dla infliksymabu.</p> <p><b>Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych:</b></p> <table border="1" data-bbox="316 539 1182 976"> <thead> <tr> <th data-bbox="316 539 842 577">Skuteczność</th> <th data-bbox="842 539 1182 577">Bezpieczeństwo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="316 577 842 976"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana względem wartości wyjściowej w DAS28-CRP lub DAS28-OB;</li> <li>• niska aktywność choroby (<i>low disease activity</i>) oraz remisja w oparciu o kryteria DAS28-CRP/OB;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP/OB.;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 (poprawa w kryteriach ACR odpowiednio o 20, 50 i 70%);</li> <li>• zmiana względem wartości wyjściowej we wskaźniku CDAI lub SDAI;</li> <li>• niska aktywność choroby oraz remisja na podstawie wskaźnika CDAI i SDAI;</li> <li>• remisja na podstawie kryteriów ACR/EULAR i wg definicji Boolean.</li> </ul> <p>Ocena między 22. a 54. tyg. obserwacji.</p> </td> <td data-bbox="842 577 1182 976"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (AEs);</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);</li> <li>• infekcje (jakikolwiek, ciężkie);</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu AEs lub braku skuteczności;</li> </ul> <p>Ocena między 22. a 54. tyg. obserwacji.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Skuteczność	Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana względem wartości wyjściowej w DAS28-CRP lub DAS28-OB;</li> <li>• niska aktywność choroby (<i>low disease activity</i>) oraz remisja w oparciu o kryteria DAS28-CRP/OB;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP/OB.;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 (poprawa w kryteriach ACR odpowiednio o 20, 50 i 70%);</li> <li>• zmiana względem wartości wyjściowej we wskaźniku CDAI lub SDAI;</li> <li>• niska aktywność choroby oraz remisja na podstawie wskaźnika CDAI i SDAI;</li> <li>• remisja na podstawie kryteriów ACR/EULAR i wg definicji Boolean.</li> </ul> <p>Ocena między 22. a 54. tyg. obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (AEs);</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);</li> <li>• infekcje (jakikolwiek, ciężkie);</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu AEs lub braku skuteczności;</li> </ul> <p>Ocena między 22. a 54. tyg. obserwacji.</p>	
Skuteczność	Bezpieczeństwo					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana względem wartości wyjściowej w DAS28-CRP lub DAS28-OB;</li> <li>• niska aktywność choroby (<i>low disease activity</i>) oraz remisja w oparciu o kryteria DAS28-CRP/OB;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP/OB.;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 (poprawa w kryteriach ACR odpowiednio o 20, 50 i 70%);</li> <li>• zmiana względem wartości wyjściowej we wskaźniku CDAI lub SDAI;</li> <li>• niska aktywność choroby oraz remisja na podstawie wskaźnika CDAI i SDAI;</li> <li>• remisja na podstawie kryteriów ACR/EULAR i wg definicji Boolean.</li> </ul> <p>Ocena między 22. a 54. tyg. obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (AEs);</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);</li> <li>• infekcje (jakikolwiek, ciężkie);</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu AEs lub braku skuteczności;</li> </ul> <p>Ocena między 22. a 54. tyg. obserwacji.</p>					

\*na podstawie AKL Wnioskodawcy oraz publikacji źródłowej.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 3.5.1 oraz 7.5 i 7.6 AKL Wnioskodawcy.

## Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) / Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka badania z randomizacją włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy we wskazaniu ChLC / WZJG

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CT-P13 1.6</b> (NCT02883452; Schreiber 2021, EMA EPAR 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Celltrion, Inc;</p>	<p><b>Typ:</b> wieloośrodkowe, otwarte, badanie kliniczne z randomizacją, z grupami równoległymi, fazy I</p> <p>Dwie części badania: część 1. dotyczyła doboru dawki, część 2. dotyczyła oceny skuteczności i bezpieczeństwa</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 50 ośrodków w 15 krajach (głównie europejskich)</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak, 1:1</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie, badanie otwarte</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> <i>non-inferiority</i></p> <p><b>Interwencja:</b> Infliksymab (INF) s.c.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy &lt;80 kg otrzymywali 120 mg INF s.c. co 2 tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu<sup>9</sup>;</li> <li>• W przypadku chorych otrzymujących INF s.c. 120 mg co 2 tygodnie, od 30. tygodnia zezwolono na zwiększenie dawki do INF s.c. 240 mg co 2</li> </ul>	<p><b>Chorzy dorośli z aktywną nieswoistą chorobą zapalną jelit: WZJG (60%) lub ChLC (40%) nieleczeni inhibitorami TNF i innymi lekami biologicznymi</b></p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> <u>Ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-75 r.ż.;</li> <li>• aktywne WZJG lub ChLC;</li> <li>• prawidłowa czynność nerek i wątroby podczas badania przesiewowego;</li> <li>• wyniki laboratoryjnych badań hematologicznych podczas badań przesiewowych w określonym zakresie ;</li> <li>• zdolność zrozumienia pełnego charakteru i celu badania, w tym możliwego ryzyka i skutków ubocznych;</li> <li>• zgoda na stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji;</li> </ul> <p><u>WZJG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne WZJG w wywiadzie, zdefiniowane na podstawie całkowitego wyniku Mayo 6–12 punktów, z endoskopowymi cechami aktywnego zapalenia jelita grubego, na co</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie INF w surowicy przed podaniem dawki leku w 22 tyg. (C<sub>trough</sub>) – populacja ChLC i WZJG;</li> </ul> <p><b>Drugorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna według skali CDAI (CDAI-70, CDAI-100) – populacja ChLC;</li> <li>• odpowiedź kliniczna według skali Mayo (częściowa i całkowita skala Mayo) – populacja WZJG;</li> <li>• remisja kliniczna według skali CDAI (CDAI&lt;150) – populacja ChLC;</li> <li>• remisja kliniczna według skali Mayo (częściowa i całkowita skala Mayo) – populacja WZJG;</li> <li>• wygojenie błony śluzowej według podskali</li> </ul>

<sup>9</sup> chorzy o masie ciała ≥ 80 kg otrzymywali 240 mg INF s.c. co 2 tygodnie w 2 wstrzyknięciach.



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>tygodnie, jeśli utracono początkową odpowiedź na leczenie<sup>10</sup>.</p> <p><b>Komparator:</b> Infliksymab (INF) i.v.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INF podawany we wlewie dożylnym w dawce 5 mg/kg przez 2 godziny (+/- 15 min.) co 8 tygodni od tygodnia 6. do 22.</li> <li>• W tygodniu 30. wszyscy chorzy otrzymujący INF i.v. przeszli na INF s.c. co 2 tygodnie do tygodnia 54.</li> </ul> <p>W ramach fazy nasycenia (ang. <i>dose-loading</i>), chorzy otrzymywali INF i.v. 5 mg/kg podawany w tygodniu 0. i tygodniu 2.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające:</u> 30 do 60 minut przed podaniem INF i.v. lub INF s.c. chorzy mogli otrzymać premedykację, w tym lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i/lub paracetamol.</p> <p>Leki immunomodulujące były dozwolone, jeśli przyjmowano stałe dawki przez ≥ 8 tygodni (tiopuryny) lub ≥ 6 tygodni (MTX) przed pierwszym podaniem badanego leku i utrzymywano je przez cały okres badania.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 54 tyg.<sup>11</sup></p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> N=131</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INF s.c.: n=66</li> <li>• INF i.v.: n=65</li> </ul> <p>Ocena skuteczności klinicznej została przeprowadzona dla populacji zbliżonej do ITT (INF s.c.: n=66 oraz INF i.v.: n=64) – brak wyników jednego pacjenta z grupy INF i.v., natomiast ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji ITT. Ocena farmakokinetyki została przeprowadzona dla populacji pomniejszonej o 4 pacjentów, którzy przedwcześnie przegrali udział w badaniu (INF s.c.: n=63 oraz INF i.v.: n=64)</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie z badania utracono 28 (21,4%) z 131 zrandomizowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spośród 66 chorych z grupy INF s.c. utracono łącznie 12 (18,2%) chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>o w fazie 2. badania utracono 11 (16,7%) chorych, w tym: po 4 (6,1%) chorych z powodu progresji choroby oraz decyzji badacza<sup>12</sup>, 2 (3,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,5%)</li> </ul> </li> </ul>	<p>wskazywała punktacja endoskopowa ≥2 podczas badania przesiewowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przed pierwszym podaniem badanego leku u chorego występowało WZJG trwające ≥3 miesiące;</li> <li>• brak odpowiedzi na leczenie lub jego nietolerancja, pomimo konwencjonalnego leczenia, w tym kortykosteroidów w monoterapii lub ich skojarzenia z 6-MP lub AZA i lekami zawierającymi 5-aminosalicylany (5-ASA);</li> <li>• przyjmowanie stałych dawek lub ich brak w określonym przedziale czasu;</li> <li>• w przypadku choroby, trwającej &gt; 8 lat, chory musiał posiadać udokumentowane dowody na brak raka jelita grubego lub dysplazji;</li> </ul> <p><u>ChLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik CDAI 220–450 punktów;</li> <li>• spełnienie ≥1 z poniższych kryteriów podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>o stężenie białka C-reaktywnego &gt;0,5 mg/dL;</li> <li>o kalprotektyna w kale &gt;100 µg/g;</li> <li>o wynik SES-CD ≥6 punktów dla ChLC jelita krętego i okrężnicy lub ≥4 punkty, przy uwzględnieniu owrzodzenia ≥1 segmentu dla ChLC jelita krętego lub ChLC okrężnicy;</li> </ul> </li> <li>• ChLC trwające ≥3 miesiące przed pierwszym podaniem badanego leku;</li> <li>• brak odpowiedzi na leczenie jego nietolerancja lub przeciwwskazania do leczenia aktywnej postaci ChLC, pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu terapii kortykosteroidem i/lub lekiem immunosupresyjnym;</li> <li>• przyjmowanie stałych dawek lub ich brak w określonym przedziale czasu:</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p><u>Ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lek biologiczny w leczeniu WZJG lub ChLC i/lub inhibitor czynnika martwicy nowotworów α w leczeniu innych chorób w wywiadzie;</li> <li>• alergia na którąkolwiek substancję pomocniczą INF lub jakiegokolwiek inne białka mysie i/lub ludzkie, lub nadwrażliwość na immunoglobuliny w wywiadzie;</li> <li>• obecnie lub występujące w przeszłości zakażenia w wywiadzie;</li> <li>• stosowanie określonych leków, procedur lub zabiegów w wywiadzie;</li> <li>• obecność ≥1 z określonych schorzeń w wywiadzie;</li> </ul> <p><u>WZJG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przyjmowane doodbytniczo leki zawierające kortykosteroidy lub 5-ASA w leczeniu WZJG ≤2 tygodnie przed badaniem przesiewowym w wywiadzie;</li> </ul> <p><u>ChLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne przetoki jelitowo-pęcherzowe, jelitowo-otrzewnowe, jelitowo-skórne i jelitowo-</li> </ul>	<p>endoskopowej Mayo – populacja WZJG;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja endoskopowa według wyniku SES-CD – populacja ChLC;</li> <li>• odpowiedź endoskopowa według wyniku SES-CD – populacja ChLC;</li> <li>• jakość życia (kwestionariusz SIBDQ) – populacja ChLC i WZJG;</li> <li>• biomarkery stanu zapalnego (stężenie CRP, kalprotektyna w kale) – populacja ChLC i WZJG;</li> <li>• profil bezpieczeństwa;</li> <li>• punkty końcowe farmakokinetyczne, inne niż pierwszorzędowy punkt końcowy.</li> </ul>

<sup>10</sup> dostosowanie dawki INF s.c. w zależności od masy ciała (<80 kg dawka 120 mg Q2W, ≥80 kg dawka 240 mg Q2W oraz zwiększenie dawki w wyniku utraty odpowiedzi na leczenie) stanowi ograniczenie badania Schreiber 2021. Dawkowanie 240 mg Q2W jest niezgodne z ChPL Remsima (zarejestrowana dawka to 120 mg Q2W)

<sup>11</sup> faza indukcji trwała do 6. tygodnia obserwacji. Obserwacja kliniczna po randomizowanym okresie leczenia trwała do 30. tygodnia (tj. 8 tygodni po ostatniej dawce INF i.v.). Od 30. tygodnia chorzy w ramieniu INF i.v., którzy przeszli na otrzymywanie INF s.c. byli obserwowani do 54. tygodnia

<sup>12</sup> przerwanie leczenia było spowodowane brakiem skuteczności lub niewystarczającymi korzyściami z leczenia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>chorego z powodu zdarzeń niepożądanych<sup>13</sup>;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o po zakończeniu fazy 2. badania utracono 1 (1,5%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> <li>• spośród 65 chorych z grupy INF i.v. utracono łącznie 16 (24,6%) chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>o w fazie 2. badania utracono łącznie 15 (23,1%) chorych, w tym: po 5 (7,7%) chorych w związku z progresją choroby oraz z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (4,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych<sup>14</sup> oraz po 1 (1,5%) chorym z powodu decyzji badacza<sup>15</sup> oraz z innych powodów;</li> </ul> </li> </ul> <p>po zakończeniu fazy 2. badania utracono 1 (1,5%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji</p>	<p>pochwowe ≤6 miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku w wywiadzie<sup>16</sup>;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;3 zabiegi resekcji jelita cienkiego przed pierwszym podaniem badanego leku w wywiadzie.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia – patrz AKL wnioskodawcy rozdz. 7.7.1</p>	

Szczegółowy opis RCT znajduje się w rozdziale 3.5.2 oraz 7.7 AKL Wnioskodawcy.

**Tabela 19. Skrócowa charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy we wskazaniu ChLC/WZJG**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>REMSWITCH</b> (Buisson 2023)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Celltrion Healthcare (dotacja)</p>	<p><b>Typ:</b> obserwacyjne, wieloośrodkowe, jednoramienne</p> <p><b>Interwencja:</b> Infliksymab (INF) i.v. → s.c.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy przyjmowali INF i.v. i zmienili leczenie na INF s.c. w okresie od lutego do sierpnia 2021 roku;</li> <li>• INF s.c. 120 mg co drugi tydzień;</li> <li>• W przypadku nawrotu stosowano eskalację dawki do 240 mg co 2 tygodnie;</li> <li>• Teoretyczną datę następnej infuzji dożylną uznano za wartość początkową lub wizytę 0 (V0), a dane zebrano w V1 (między 4 a 8 tyg. po zmianie), V2 (między 8 a 16 tyg. po zmianie) i V3 (między 16 a 24 tyg. po zmianie).</li> </ul> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Terapia immunosupresyjna (25,6%)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 6 miesięcy</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> N=133</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> Brak utraty pacjentów z badania w 6-miesięcznym okresie obserwacji.</p>	<p><b>Pacjenci z ChLC (72%) lub WZJG (28%)</b></p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z ChLC lub WZJG przyjmujący INF i.v.;</li> <li>• remisja kliniczna bez konieczności stosowania steroidów (częściowy wynik w skali Mayo 2 lub wynik wskaźnika Harveya-Bradshawa 4);</li> <li>• dowolny schemat wcześniejszego leczenia dożylnego, tj. 5 lub 10 mg/kg co 4 tygodnie, 6 tygodni lub 8 tygodni;</li> <li>• chorzy, u których rozważano zmianę w okresie od lutego do sierpnia 2021 r.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót kliniczny;</li> <li>• kalprotektyna w kale;</li> <li>• punkty końcowe farmakokinetyczne;</li> <li>• punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa</li> </ul>
<p><b>REMSWITCH-LT</b> (Buisson 2024)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie niezależne,</p>	<p><b>Typ:</b> obserwacyjne, wieloośrodkowe, jednoramienne (faza przedłużona badania REMSWITCH)</p> <p><b>Interwencja:</b> jak w badaniu REMSWITCH</p>	<p><b>Pacjenci z ChLC (73%) lub WZJG (27%)</b></p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót kliniczny;</li> <li>• kalprotektyna w kale;</li> <li>• punkty końcowe farmakokinetyczne;</li> </ul>

<sup>13</sup> chory przerwał podawanie badanego leku po 50. tygodniu leczenia z powodu niedrobnokomórkowego raka płuc 3. stopnia

<sup>14</sup> 3 chorych w ramieniu przerwał podawanie badanego leku po 14 tygodniach z powodu reakcji na wlew stopnia 2., łuszczycy stopnia 3. i rozlanej gruźlicy stopnia 3.

<sup>15</sup> przerwanie leczenia było spowodowane brakiem skuteczności lub niewystarczającymi korzyściami z leczenia

<sup>16</sup> dozwolone były przetoki jelitowo-jelitowe bez klinicznie istotnych objawów (w opinii badacza) oraz przetoki odbytu bez problemów z drenażem

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
jednak otrzymało dotację od Celltrion Healthcare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• INF s.c. 120 mg co drugi tydzień.</li> <li>• Eskalację dawki do 240 mg co 2 tygodnie lub 120 mg co tydzień stosowano w przypadku nawrotu choroby zgodnie z oceną lekarza.</li> <li>• Dane zbierano po 6 mies., po 12 mies. (<math>\pm 3</math> mies.), po 18 mies. (<math>\pm 3</math> mies.), a także podczas ostatniej obserwacji.</li> </ul> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Terapia immunosupresyjna (25,6%)</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> N=128</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Mediana (zakres): 18 (15; 20) mies.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> 7 pacjentów (5,4%) dyskontynuowało terapię infliksymabem po przejściu z terapii dożylną na terapię podskórną z powodu wtórnej utraty odpowiedzi (n=5) lub wyboru pacjenta (n=2). Nie odnotowano różnic między czterema podgrupami wg początkowego INF i.v. w odniesieniu do ryzyka dyskontynuacji leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• włączenie do badania z okresem REMSWITCH z obserwacji &gt;6 mies..</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa</li> </ul>

bd, brak danych

Szczegółowy opis badań obserwacyjnych znajduje się w rozdziale 7.1.1 AKL Wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Ocena jakości badań pierwotnych

W analizie klinicznej Wnioskodawcy badania włączone do analizy oceniono następująco:

- przegląd systematyczny (Caporali 2021) – ocena wg skali AMSTAR 2: niska jakość;
- badania z randomizacją:
  - CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)
    - ocena wg skali Jadad: 3/5 (badanie otwarte);
    - ocena wg narzędzia *Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration* (RoB-2): Niskie ryzyko błędu określono w trzech domenach (związanej z efektem przypisania do interwencji, związanej z pomiarem wyników oraz związanej ze stronnictwem raportowaniem wyników). W dwóch domenach ryzyko oceniono jako wysokie – w domenie dotyczącej randomizacji, z uwagi na otwarty projekt badania oraz w domenie związanej z brakiem wyników, z powodu brakujących danych dla wygojenia błony śluzowej. Ogólne ryzyko błędu systematycznego zgodnie z oceną RoB 2.0 dla badania CT-P13 1.6 określono jako wysokie.
  - CT-P13 3.5 (Westhovens 2021)
    - ocena wg skali Jadad: 5/5 pkt,
    - ocena wg narzędzia *Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration* (RoB-2): Dla większości domen ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji – w badaniu odnotowano dużą różnicę wyjściowego stężenia RF między badanymi grupami co mogło wpływać na raportowane wyniki dla ww. punktu końcowego. Ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu określono jako umiarkowane.
- badania obserwacyjne:
  - REMSWITCH (Buisson 2023) – ocena wg skali NICE: 7/8 pkt (brak informacji, że chorych włączano kolejno),
  - REMSWITCH-LT (Buisson 2024) – ocena wg skali NICE: 7/8 pkt (brak informacji, że chorych włączano kolejno).

Szczegółowy opis oceny jakości badań znajduje się w AKL Wnioskodawcy: ocena jakości badań z randomizacją – Rozdział 3.5.2, Rozdział 3.7; ocena jakości badań obserwacyjnych – Rozdział 7.1.1; ocena wiarygodności przeglądu systematycznego – Rozdział 7.5.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny wiarygodności RCT z wykorzystaniem narzędzia ROB-2:

- badanie CT-P13 1.6 (Schreiber 2021):
  - ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako umiarkowane („*some concerns*”) – w czterech domenach ryzyko oceniono jako niskie, w jednej domenie (brakujące dane dla punktu końcowego - wygojenie błony śluzowej) – jako umiarkowane;
  - kluczową różnicę w ocenie względem oceny w AKL Wnioskodawcy zidentyfikowano dla domeny odnoszącej się do procesu randomizacji („(...) *ryzyko oceniono jako wysokie – w domenie dotyczącej randomizacji, z uwagi na otwarty projekt badania (...)*”); W ocenie analityków Agencji otwarty projekt badania nie determinuje wyniku oceny w ww. domenie;
- badanie CT-P13 3.5 (Westhovens 2021):
  - ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie (we wszystkich ocenianych domenach);
  - kluczowa różnica pomiędzy oceną przedstawioną w AKL Wnioskodawcy a oceną analityków Agencji dotyczyła domeny ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji – w AKL Wnioskodawcy dla ww. domeny określono pewne zastrzeżenia ze względu na „*dużą różnicę wyjściowego stężenia RF między badanymi grupami co mogło wpływać na raportowane wyniki dla ww. punktu końcowego*”; zdaniem analityków Agencji różnice dla wyjściowego stężenia RF nie są istotne statystycznie, w związku z czym nieuprawnione jest wnioskowanie o potencjalnym wpływie na raportowane wyniki czy wpływie na skuteczność randomizacji.

### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy wskazano następujące ograniczenia wpływające bezpośrednio na wynik oceny wiarygodności badań:

- CT-P13 1.6 (Schreiber 2021):
  - otwarty projekt badania:
  - braki wyników – brakujące danych dla wygojenia błony śluzowej;
- CT-P13 3.5 (Westhovens 2021):
  - pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji – w badaniu odnotowano dużą różnicę wyjściowego stężenia RF między badanymi grupami, co mogło wpływać na raportowane wyniki dla ww. punktu końcowego;
- badania obserwacyjne REMSWITCH (Buisson 2023) oraz REMSWITCH-LT (Buisson 2024): w ramach oceny jakości obu badań RWE obniżono ocenę o 1 pkt ze względu na „*brak informacji, że chorych włączano kolejno*” (AKL str. 176);
- PS Caporali 2021:
  - przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia (domena krytyczna),
  - brak informacji czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków,
  - brak danych odnośnie źródła finansowania włączonych badań pierwotnych.

W analizie klinicznej Wnioskodawcy wskazano następujące ograniczenia (AKL str. 160-161):

- „*autorzy badania CT-P13 1.6 wskazali, że otwarty projekt badania może mieć wpływ na interpretację wyników dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego. Warto jednak zaznaczyć, że zgodnie z dokumentem EMA EPAR 2020 brak zaślepienia w badaniu CT-P13 1.6 nie wpływa na błąd systematyczny związany z pierwszorzędowym punktem końcowym. Otwarty model badania został omówiony i zaakceptowany przez CHMP*”;
- „*autorzy badania CT-P13 3.5 wskazali, że z udziału w badaniu zostali wykluczeni chorzy z BMI  $\geq 35$ , a okres obserwacji był ograniczony do 56.-66. tyg. (w zależności od kraju). Zgodnie z opinią autorów,*

potrzebne są dalsze badania oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo INF s.c. u chorych z wysoką masą ciała/BMI”;

- „w badaniu CT-P13 1.6 uzyskano znacznie niższy odsetek chorych w grupie INF i.v. względem INF s.c., którzy osiągnęli wygojenie błony śluzowej w 22. tygodniu. Jest to spowodowane większym odsetkiem brakujących wyników w grupie chorych stosujących INF i.v. Liczba chorych, którzy przerwali udział w badaniu przed 22. tyg. lub nie uzyskali wyniku endoskopii w 22. tyg. w grupie INF s.c. i INF i.v. wynosiła odpowiednio 4 (10,5%) i 11 (28,2%) chorych”;
- „w badaniu CT-P13 3.5 odnotowano dużą różnicę wyjściowego stężenia RF między badanymi grupami (odpowiednio 245 j.m./ml w grupie INF s.c. oraz 206 j.m./ml w grupie INF i.v.) co może wpływać na raportowane wyniki dla ww. punktu końcowego”;
- „w badaniach REMSWITCH i REMSWITCH-LT większość danych dotyczących skuteczności przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych, którzy przed zmianą leczenia na INF s.c. stosowali różne dawki INF i.v. (10 mg/kg Q4W, 10 mg/kg Q6W, 5 mg/kg Q8W, 10 mg/kg Q8W). W związku z powyższym ekstrakcję wyników ograniczono jedynie do wyników przedstawionych oddzielnie dla dawki 5 mg/kg Q8W oraz 10 mg/kg Q8W (dawkowanie zgodne z ChPL Remsima)”.
- „dla części wyników odnotowano rozbieżności między wynikami z badań CT-P13 1.6 oraz CT-P13 3.5 przedstawionymi w dokumentach EMA EPAR 2019 i EMA EPAR 2020, a głównymi publikacjami do badań (Schreiber 2021 i Westhovens 2021). Przyczyna rozbieżności jest nieznana. W takiej sytuacji jako nadrzędne źródło traktowano dokumenty EMA”;

### Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy (AKL str.160-161):

- „nie odnaleziono badań randomizowanych, bezpośrednio porównujących efekty leczenia INF s.c. i INF i.v. w populacji chorych na ZZSK, ŁZS i łuszczycą. Zgodnie z EMA możliwe jest jednak wykonanie ekstrapolacji wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa na ZZSK, ŁZS i łuszczycę na podstawie dostępnych wyników w RZS, WZJG i ChLC. Zgodnie z opinią EMA, biorąc pod uwagę, że mechanizm działania INF w RZS, ZZSK, ŁZS i łuszczycy jest zbliżony, a dawka INF i.v. koreluje z dawką w WZJG/ChLC uzasadnione jest, że dawka INF s.c. wynosząca 120 mg co 2 tygodnie zapewni podobny efekt terapeutyczny jak w przypadku INF i.v. w ekstrapolowanych wskazaniach. Ponadto zgodnie z EMA EPAR 2020 dostępne dane dotyczące skuteczności INF s.c. są wystarczające aby ekstrapolować wyniki na pozostałe wskazania;
- dla części wyników odnotowano rozbieżności między wynikami z badań CT-P13 1.6 oraz CT-P13 3.5 przedstawionymi w dokumentach EMA EPAR 2019 i EMA EPAR 2020, a głównymi publikacjami do badań (Schreiber 2021 i Westhovens 2021). Przyczyna rozbieżności jest nieznana. W takiej sytuacji jako nadrzędne źródło traktowano dokumenty EMA;
- w badaniach CT-P13 3.5 i CT-P13 1.6 dla drugorzędowych punktów końcowych nie przeprowadzono wnioskowania statystycznego, a skuteczność INF s.c. względem INF i.v. określono na podstawie statystyki opisowej. Według autorów badania CT-P13 1.6 wielkość próby była niewystarczająca do analizy statystycznej drugorzędowych punktów końcowych;
- autorzy badania CT-P13 3.5 wskazali, że z udziału w badaniu zostali wykluczeni chorzy z BMI  $\geq$  35, a okres obserwacji był ograniczony do 56.-66. tyg. (w zależności od kraju). Zgodnie z opinią autorów, potrzebne są dalsze badania oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo INF s.c. u chorych z wysoką masą ciała/BMI;
- w badaniu CT-P13 1.6 chorzy o masie ciała  $\geq$  80 kg otrzymywali dawkę 240 mg INF s.c. Zgodna z ChPL Remsima oraz EMA dawka INF s.c. to 120 mg niezależnie od masy ciała. Należy podkreślić, że chorzy o masie ciała  $\geq$  80 kg stanowili 29% chorych w badaniu i tam, gdzie było to możliwe wyniki przedstawiono jedynie dla populacji chorych stosujących INF s.c. w dawce 120 mg;
- w badaniu CT-P13 3.5 z analizy bezpieczeństwa wykluczono 5 chorych ze względu na zgłoszenie poważnych niewłaściwych postępowań w czasie trwania badania w jednym z ośrodków, w związku z czym w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki bezpieczeństwa z wykluczeniem ww. chorych;
- w badaniu CT-P13 1.6 uzyskano znacznie niższy odsetek chorych w grupie INF i.v. względem INF s.c., którzy osiągnęli remisję endoskopową w 22. tygodniu. Należy jednak wziąć pod uwagę małą liczbę chorych w grupach, u których oceniano ww. punkt końcowy (odpowiednio 11 chorych w grupie INF s.c. oraz 7 chorych w grupie INF i.v.);

- w badaniach obserwacyjnych REMSWITCH i REMSWITCH-LT u chorych z nawrotem choroby możliwe było zwiększenie dawki INF s.c. do 240 mg Q2W. Dawka ta jest niezgodna z ChPL Remsima dla postaci podskórnej;
- w badaniach REMSWITCH i REMSWITCH-LT większość danych dotyczących skuteczności przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych, którzy przed zmianą leczenia na INF s.c. stosowali różne dawki INF i.v. (10 mg/kg Q4W, 10 mg/kg Q6W, 5 mg/kg Q8W, 10 mg/kg Q8W). W związku z powyższym ekstrakcję wyników ograniczono jedynie do wyników przedstawionych oddzielnie dla dawki 5 mg/kg Q8W oraz 10 mg/kg Q8W (dawkowanie zgodne z ChPL Remsima).”

### Komentarz analityków Agencji

Ocena efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji została przeprowadzona w oparciu o wyniki 2 badań z randomizacją: CT-P13 3.5 i CT-P13 1.6, przy czym każde z RCTs uwzględniła inną populację pacjentów (odpowiednio RZS oraz ChLC/WZJG). Dodatkowo dla populacji ChLC/WZJG uwzględniono badania obserwacyjne: REMSWITCH oraz REMSWITCH-LT (przedłużenie badania REMSWITCH).

Odstąpiono natomiast od analizy włączonego do AKL przeglądu systematycznego Caporali 2021, z uwagi na fakt, iż przedstawia wyłącznie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. do historycznych danych klinicznych dla INF i.v., adalimumabu i etanerceptu oraz odpowiednich leków biopodobnych w leczeniu chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Ponadto przegląd został oceniony jako niskiej jakości wg skali AMSTAR 2.

Oba badania z randomizacją stanowią wielośrodkowe, międzynarodowe próby, przy czym badanie badanie CT-P13 3.5 (Westhovens 2021) było fazy I/III, podwójnie zaślepione, natomiast badanie badanie CT-P13 1.6 (Schreiber 2021) było próbą otwartą (*open-label*), fazy I, co stanowi istotne ograniczenie badania. Ponadto badanie CT-P13 1.6 charakteryzowało się niską liczebnością próby (131 pacjentów).

Należy podkreślić, że oba RCTs miały na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności INF s.c. w porównaniu do INF i.v. (hipoteza *non-inferiority*).

W obu badaniach z randomizacją CT-P13 3.5 i CT-P13 1.6 odstąpiono od wnioskowania statystycznego dla drugorzędowych punktów końcowych, co stanowi znaczące ograniczenie.

Ocenę skuteczności klinicznej w obu RCTs przeprowadzono w populacji zbliżonej do ITT. Dodatkowo dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu CT-P13 3.5 przeprowadzono analizę ITT. Ocenę bezpieczeństwa w badaniu CT-P13 1.6 przeprowadzono dla populacji ITT.

W obu badaniach z randomizacją odnotowano dość wysoki odsetek utraty pacjentów z badania – 16,6% pacjentów w badaniu CT-P13 3.5 oraz 21,4% pacjentów w badaniu CT-P13 1.6, przy czym nieco niższy w grupie leczonej INF s.c. (INF s.c. vs INF i.v.: CT-P13 3.5 – 15,6% vs 17,6%; CT-P13 1.6 – 18,2% vs 24,6%).

Należy podkreślić, że zarówno badanie z randomizacją CT-P13 1.6, jak również badania obserwacyjne uwzględniały łącznie populacje pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Jednak u większości pacjentów w badaniach obserwacyjnych odnotowywano głównie ChLC (ok. 72-73%), a w przypadku RCT blisko 58% rozpoznań stanowiło WZJG w grupie INF s.c.

Dostępne dowody naukowe obejmują wyłącznie trzy z sześciu wnioskowanych wskazań. Nie odnaleziono dowodów naukowych dla: zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), łuszczycy plackowatej.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy spełniły 2 RCTs (po 1 RCT we wskazaniu RZS oraz ChLC / WZJG), 2 badania RWE (we wskazaniu ChLC / WZJG) oraz 1 przegląd systematyczny (we wskazaniu RZS).

Należy podkreślić, że przegląd systematyczny Caporali 2021 przedstawia wyłącznie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa INF s.c. do historycznych danych klinicznych dla INF i.v., adalimumabu i etanerceptu oraz odpowiednich leków biopodobnych w leczeniu chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Ponadto przegląd został oceniony jako niskiej jakości wg skali AMSTAR 2. W związku z powyższym, analitycy Agencji odstąpili od przedstawienia wyników przeglądu systematycznego Caporali 2021.

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla infliksymabu

##### **Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)**

Ocena skuteczności infliksymabu podskórnego (INF s.c.) względem infliksymabu dożylnego (INF i.v.) w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) została przeprowadzona na podstawie badania z randomizacją, podwójnie zaślepionego – CT-P13 3.5 (Westhovens 2021, EMA EPAR 2019). Część 2. badania została zaprojektowana w celu testowania hipotezy non-inferiority (oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana) w odniesieniu skuteczności INF s.c. do INF i.v.

##### **Charakterystyka populacji**

Do badania CT-P13 3.5 (Westhovens 2021) włączono łącznie 343 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem aktywnej postaci RZS zgodnie z kryteriami klasyfikacji ACR/EULAR z 2010 r.  $\geq 6$  miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku. W fazie indukcji badania wszyscy pacjenci otrzymywali INF i.v. 3 mg/kg podawany podczas 2-godzinowego wlewu w tygodniu 0. i tygodniu 2. W tygodniu 6. pacjenci, którzy otrzymali dwie dawki INF i.v., u których nie wystąpiły obawy związane z bezpieczeństwem (w ocenie badacza) zostali zrandomizowani (1:1) do 2 grup leczenia podtrzymującego (od 6. do 54. tyg.): 167 pacjentów do grupy INF s.c. (120 mg INF wraz z PLC i.v.) oraz 176 pacjentów do grupy INF i.v. (3 mg/kg INF wraz z PLC s.c.) podawanym do 30. tygodnia. Pierwsza ocena pod względem odpowiedzi klinicznej miała miejsce w 22. tygodniu obserwacji. Od 30. tygodnia pacjenci z obydwu grup otrzymywali INF s.c. (faza otwarta badania, brak zaślepienia). Na potrzeby dodatkowej analizy użyteczności (ang. usability assesment) pacjenci w Bułgarii, Polsce i Rosji otrzymywali INF s.c. co dwa tygodnie od 46. do 64. tygodnia badania.

Wszyscy pacjenci otrzymywali dodatkowo MTX (12,5–25 mg/tydzień lub 10–25 mg/tydzień w Republice Korei, drogą doustną lub pozajelitową) oraz kwas foliowy (5 mg/tydzień, drogą doustną) przez cały czas trwania badania.

Wyjściowa charakterystyka pacjentów była zbalansowana pomiędzy analizowanymi grupami pod względem kluczowych parametrów demograficznych tj. wiek (średni wiek INF s.c. vs INF i.v.: 50,9 lat vs 51,9 lat), płeć (żeńską: 77,8% vs 79%), rasa (kaukaska: 86,8% vs 85,8%, azjatycka: 0,6% vs 1%). Charakterystyka pacjentów była również dość zbliżona pod względem czynników stratyfikacyjnych, które obejmowały wagę ( $>100$  kg,  $\leq 100$  kg) oraz poziom CRP w surowicy ( $>0,6$  mg/dl,  $\leq 0,6$  mg/dl). Odnotowano co prawda różnice w zakresie odsetka pacjentów z wyjściowym poziomem CRP w surowicy  $>0,6$  mg/dl oraz  $\leq 0,6$  mg/dl ( $>0,6$  mg/dl: 20,4% vs 26,7%), jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji skuteczności (ang. efficacy population), zbliżonej do populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), obejmującej pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leczenia do tyg. 6. oraz mieli dostępny co najmniej 1 wynik w zakresie skuteczności po tyg. 6. Dodatkowo dla I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono analizę ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci). Okres obserwacji pacjentów wyniósł 54. tygodnie.

##### **Skuteczność kliniczna**

W ramach przedmiotowej analizy INF s.c. vs INF i.v. w populacji RZS przedstawiono wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego – średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP w 22 tyg. względem wartości początkowych oraz kluczowych punktów drugorzędowych – dotyczących odpowiedzi na leczenie: DAS 28-CRP i DAS 28-OB, odpowiedź na leczenie wg EULAR-CRP i EULAR-OB, odpowiedź na leczenie wg ACR20,

ACR50 oraz ACR70, łączony wynik ACR (ang. hybrid ACR); ocena wg CDAI i SDAI; jakość życia: kwestionariusz HAQ i SF-36 oraz biomarkery stanu zapalnego (CRP i RF).

Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ww. badaniu znajdują się w rozdziale 3.9 AKL wnioskodawcy.

#### Odpowiedź na leczenie / remisja kliniczna

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP w 22. tyg. względem wartości początkowych, dla której uzyskano różnicę pomiędzy grupami wynoszącą 0,27 (95% CI: 0,02; 0,52). Zgodnie z założeniami analizy statystycznej, uzyskany wynik potwierdził hipotezę *non-inferiority* (dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami była wyższa od marginesu -0,6 wymaganego do potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*), co wskazuje, że **INF w podaniu podskórnym wykazał nie gorszą skuteczność względem INF w podaniu dożylnym w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego.**

W ramach AKL wnioskodawcy odstąpiono od wnioskowania o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami dla drugorzędowych punktów końcowych.

Wartości wskaźnika DAS 28-CRP oraz DAS 28-OB ulegała redukcji w obydwu badanych grupach do 54. tygodnia badania – utrzymywała się na podobnym poziomie w grupie otrzymującej INF s.c. oraz w grupie otrzymującej INF i.v. do 30. tygodnia badania, a także do 54. tyg. badania, po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.

W 30. tygodniu badania u 92,7% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 83,3% chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. osiągnięto dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP. Zarówno w 22., jak i 30. tygodniu badania dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-OB osiągnięto u zbliżonego odsetka chorych w obu badanych grupach. W 54. tygodniu badania dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie zarówno wg kryteriów EULAR- CRP jak i EULAR-OB osiągnięto u podobnego odsetka chorych w obu grupach.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 była liczbowo niewiele większa w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v., natomiast zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70 była podobna w obu grupach w 22. i 30. tyg. badania, co może wskazywać na zbliżoną skuteczność INF w postaci podskórnej oraz w postaci dożylny w ramach leczenia podtrzymującego. W 54. tyg. badania, raportowano również zbliżone odsetki odpowiedzi wg ACR20, ACR50 i ACR70 między grupą INF s.c. a INF i.v. → INF s.c.

Średnia zmiana wyniku (redukcja) w skali CDAI oraz skali SDAI względem wartości początkowych były zbliżone, liczbowo nieco wyższe w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. względem grupy, która kontynuowała stosowanie INF i.v. w 22. i 30. tyg. badania, jak również w 54. tyg. badania.

#### Jakość życia

W ramach oceny jakości życia pacjentów uzyskano zbliżoną redukcję średniego wyniku względem wartości początkowej w kwestionariuszu HAQ w obu grupach badania (INF s.c., INF i.v.), która utrzymywała się na podobnym poziomie w 22. oraz 30 tyg. badania. Odnotowano również zbliżone pomiędzy grupami badania wartości redukcji średniego wyniku w 54 tyg. badania, numerycznie nieco wyższe niż we wcześniejszych punktach czasowych oceny.

Odnotowano wzrost w średnim wyniku względem wartości początkowej w kwestionariuszu SF-36 zarówno w skali fizycznej (PCS), jak i psychicznej (MCS) w obu grupach INF na zbliżonym poziomie w 22. i 30 tyg. badania, oraz nieco większy numeryczny wzrost średniej w obu grupach INF s.c., INF i.v. w 54 tyg. badania. Powyższe wyniki redukcji średniego wyniku względem wartości początkowych w kwestionariuszu HAQ oraz wzrostu średniego wyniku SF-36 PCS oraz SF-36 MCS wskazują na poprawę jakości życia pacjentów, sugerując zbliżoną skuteczność INF w podaniu podskórnym oraz dożylnym, utrzymującą się w czasie.

#### Biomarkery stanu zapalnego

Średnia redukcja względem wartości początkowych w zakresie biomarkerów stanu zapalnego tj. CRP oraz czynnika reumatoidalnego była zbliżona w obu grupach INF i.v. i INF s.c. zarówno w 22. i 30. tyg. obserwacji, osiągając nieco wyższe wartości redukcji w 54. tyg., również zbliżone pomiędzy grupami badania. Powyższe może wskazywać na zbliżoną skuteczność INF i.v. i INF s.c., która utrzymuje się w czasie.



**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie / remisji klinicznej z badania CT-P13 3.5**

Punkt końcowy	Źródło informacji		OB. (tyg.)	Średnia (SD) /zmiana względem wartości początkowych/			n/N (%)			
				INF s.c. 120 mg	INF i.v. 3 mg/kg	INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	INF s.c. 120 mg	INF i.v. 3 mg/kg	INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
DAS 28-CRP	EMA EPAR 2019	populacja skuteczności <sup>17</sup>	22	Średnia LSM* (SE): 2,21 (0,22)	Średnia LSM* (SE): 1,94 (0,21)	-	-	-	-	
				<b>Różnica: 0,27 (95% CI: 0,02; 0,52)</b>						
		populacja ITT (randomized)		Średnia LSM* (SE): 2,13 (0,21)	Średnia LSM* (SE): 1,85 (0,20)	-				
	Westhovens 2021			22	-2,66 (1,26)	-2,39 (1,27)	-	-	-	-
				30	-2,99 (1,31)	-2,34 (1,27)	-			
				54	-3,24 (1,29)	-	-2,94 (1,27)			
DAS 28-OB	Westhovens 2021		22	-2,72 (1,28)	-2,49 (1,34)	-	-	-	-	
			30	-3,05 (1,36)	-2,44 (1,39)	-				
			54	-3,39 (1,36)	-	-3,09 (1,40)				
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP	Dobra	EMA EPAR 2019		22	-	-	-	76/165 (46,1)	65/174 (37,4)	-
				30				84/165 (50,9)	62/174 (35,6)	-
				54				93/165 (56,4)	-	85/174 (48,9)
	Umiarkowana			22				80/165 (48,5)	91/174 (52,3)	-
				30				69/165 (41,8)	83/174 (47,7)	-
				54				46/165 (27,9)	-	57/174 (32,8)
	Brak			22				6/165 (3,6)	12/174 (6,9)	-
				30				4/165 (2,4)	14/174 (8,0)	-
				54				6/165 (3,6)	-	3/174 (1,7)
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-OB	Dobra	Westhovens 2021		22	-	-	-	38/165 (23,0)	41/174 (23,6)	-
				30				55/165 (33,3)	41/174 (23,6)	-
				54				73/165 (44,2)	-	61/174 (35,1)
	Umiarkowana			22				113/165 (68,5)	108/174 (62,1)	-

<sup>17</sup> Populacja skuteczności (ang. *efficacy population*) – obejmującej wszystkich randomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną pełną dawkę leku w ≥ 6 tyg. i którzy uzyskali ≥1 wynik oceny skuteczności po 6 tyg. leczenia

Punkt końcowy	Źródło informacji	OB. (tyg.)	Średnia (SD) /zmiana względem wartości początkowych/			n/N (%)		
			INF s.c. 120 mg	INF i.v. 3 mg/kg	INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	INF s.c. 120 mg	INF i.v. 3 mg/kg	INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg
		30				98/165 (59,4)	96/174 (55,2)	-
		54				65/165 (39,4)	-	77/174 (44,3)
Odpowiedź na leczenie wg ACR20	EMA EPAR 2019	22				139/165 (84,2)	137/174 (78,7)	-
		30				142/165 (86,1)	133/174 (76,4)	-
		54				132/165 (80,0)	-	125/174 (71,8)
Odpowiedź na leczenie wg ACR50		22				85/165 (51,5)	90/174 (51,7)	-
		30	-	-	-	106/165 (64,2)	87/174 (50,0)	-
		54				108/165 (65,6)	-	101/174 (58,0)
Odpowiedź na leczenie wg ACR70		22				46/165 (27,9)	49/174 (28,2)	-
		30				68/165 (41,2)	47/174 (27,0)	-
		54				77/165 (46,7)	-	68/174 (39,1)
Odpowiedź na leczenie wg łączonego ACR (hybrid ACR)	Westhovens 2021	22	54,95 (23,67)	52,43 (26,20)	-			
		30	61,77 (23,84)	53,37 (26,20)	-	-	-	-
		54	66,25 (24,31)	-	62,53 (26,46)			
Ocena w skali CDAI	Westhovens 2021	22	-29,57 (12,41)	-26,33 (12,04)	-			
		30	-31,92 (12,77)	-26,33 (12,27)	-	-	-	-
		54	-34,09 (12,22)	-	-30,36 (12,37)			
Ocena w skali SDAI	Westhovens 2021	22	-30,62 (13,13)	-27,48 (13,16)	-			
		30	-33,46 (13,44)	-27,38 (13,32)	-	-	-	-
		54	-35,39 (12,65)	-	-31,67 (13,36)			

DAS 28-CRP/OB – wskaźnik aktywności choroby (*disease activity score*), skala kliniczna do oceny aktywności choroby i stopnia uszkodzenia stawów, w oparciu o parametry: liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstka, śródręczno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barku i kolanowe), OB lub CRP, ogólna ocenę aktywności choroby przez pacjenta wg wzrokowej skali analogowej (VAS, 0–100).

EULAR-CRP/OB – odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR CRP/OB, oceniana na podstawie wartości oraz poprawy wskaźnika DAS 28 CRP/OB względem wartości początkowych.

ACR20, ACR50, ACR70 – definiowana jest odpowiednio jako poprawa w kryteriach ACR o 20, 50 i 70%. Oceniane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.: ogólna aktywność choroby w ocenie chorego wg VAS; ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza wg VAS; natężenie bólu w ocenie chorego wg VAS; stopień niesprawności wg HAQ; poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB).

Łączone ACR – zaprojektowany w celu połączenia wyników ACR20/50/70 ze średnią zmianą względem wartości początkowych we wszystkich 7 domenach ACR, umożliwiając tym samym wykrycie mniejszych różnic między terapiami przy jednoczesnym zachowaniu odpowiedzi ACR20/50/70 jako punktów odniesienia w celu ułatwienia raportowania.

Ocena w skali CDAI – redukcja sumy bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego oraz ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza względem wartości początkowych.

Ocena w skali SDAI – redukcja sumy bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego oraz ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza oraz stężenia CRP względem wartości początkowych.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności w zakresie jakości życia z badania CT-P13 3.5**

Kwestionariusz	Źródło informacji	OB. (tyg.)	Średnia (SD) /zmiana względem wartości początkowych/			
			INF s.c. 120 mg	INF i.v. 3 mg/kg	INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg	
HAQ	Westhovens 2021	22	-0,61 (0,54)	-0,54 (0,59)	-	
		30	-0,69 (0,55)	-0,57 (0,58)	-	
		54	-0,79 (0,60)	-	-0,66 (0,60)	
SF-36	skala PCS (fizyczna)	Westhovens 2021	22	7,84 (b/d)	7,36 (b/d)	-
			30	8,80 (b/d)	7,27 (b/d)	-
			54	10,38 (b/d)	-	9,14 (b/d)
	skala MCS (psychiczna)	Westhovens 2021	22	7,06 (b/d)	5,79 (b/d)	-
			30	6,92 (b/d)	6,27 (b/d)	-
			54	8,06 (b/d)	-	6,30 (b/d)

Kwestionariusz HAQ składa się z 8 kategorii oceniających ogólny stan chorego. Pytania dotyczą m. in. kwestii związanych z codziennym funkcjonowaniem chorego, niepełnosprawnością i dyskomfortem. Wzrost wyniku kwestionariusza HAQ, świadczy o pogorszeniu się sprawności i mniejszej skuteczności leczenia. Redukcja wyniku w kwestionariuszu HAQ oznacza poprawę jakości życia chorego.

Kwestionariusz SF-36 pozwala na ocenę ośmiu domen jakości życia: funkcjonowanie fizyczne; ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego; dolegliwości bólowe; zdrowie ogólne; witalność; funkcjonowanie społeczne; ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych; zdrowie psychiczne. Powyższe domeny przedstawiono za pomocą dwóch skal – fizycznej (SF-36 PCS) oraz psychicznej (SF-36 MCS). Im wyższy wynik w skali SF-36 PCS i SF-36 MCS, tym skuteczniejsze leczenie.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności w zakresie biomarkerów stanu zapalnego z badania CT-P13 3.5**

Punkt końcowy (biomarker)	Źródło informacji	OB. (tyg.)	Średnia (SD) /zmiana względem wartości początkowych/		
			INF s.c. 120 mg	INF i.v. 3 mg/kg	INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg
CRP	Westhovens 2021	22	-1,07 (2,69)	-1,07 (3,29)	-
		30	-1,19 (2,61)	-1,02 (3,32)	-
		54	-1,24 (2,50)	-	-1,30 (3,45)
Czynnik reumatoidalny (RF)	Westhovens 2021	22	-80,51 (286,44)	-82,30 (239,33)	-
		30	-76,57 (286,20)	-84,58 (241,39)	-
		54	-94,92 (275,13)	-	-100,93 (262,74)

## **Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) / Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)**

Ocena skuteczności klinicznej infliksymabu podawanego podskórnie (INF s.c.) względem infliksymabu dożylnego (INF i.v.) w populacji z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) została przeprowadzona na podstawie wyników badania z randomizacją CT-P13 1.6 (*Schreiber 2021, EMA EPAR 2020*).

Ocena skuteczności praktycznej infliksymabu podawanego podskórnie została przeprowadzona w oparciu o wyniki wieloośrodkowych jednoramiennych badań obserwacyjnych – badania z rzeczywistej praktyki klinicznej: REMSWITCH (*Buisson 2023*) oraz REMSWITCH-LT (*Buisson 2024*; przedłużenie badania REMSWITCH).

### **Charakterystyka populacji**

#### RCT CT-P13 1.6

Do badania CT-P13 1.6 włączano łącznie 131 dorosłych pacjentów z aktywną postacią nieswoistej choroby zapalnej jelit, w tym 78 pacjentów z WZJG (całkowity wynik w skali Mayo 6-12 punktów z wynikiem dla oceny endoskopowej  $\geq 2$ ) oraz 53 pacjentów z ChLC (wynik CDAI 220-450 punktów), nieleczonych inhibitorami TNF.

W fazie indukcji części drugiej badania wszyscy pacjenci otrzymali INF i.v. w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0. i 2. Następnie pacjenci zostali zrandomizowani (1:1) do grupy otrzymującej INF s.c. w dawce 120 mg co 2 tygodnie od tygodnia 6. do 54. lub INF i.v. w dawce 5 mg/kg przez 2 godziny, co 8 tygodni od tygodnia 6. do 22. W tygodniu 30. wszyscy uczestnicy badania otrzymujący INF i.v. otrzymują INF s.c. w interwale co 2 tygodnie do tygodnia 54.

Wyjściowa charakterystyka pacjentów była zbalansowana pomiędzy analizowanymi grupami pod względem kluczowych parametrów demograficznych oraz cech klinicznych. Mediana wieku uczestników w grupach INF s.c. vs INF i.v. wyniosła odpowiednio: 33 lat vs 36 lat), płeć męska odpowiednio: 54% vs 54%), rasa biała odpowiednio: 94% vs 92%). Czynniki stratyfikacyjnymi były: aktualne leczenie (6-merkaptopuryną, azatiopryną lub metatreksatem), rozpoznanie (WZJG, ChLC), odpowiedź kliniczna w 6 tyg., masa ciała (<80 kg,  $\geq 80$  kg).

W ramach fazy nasycenia (ang. *dose-loading*), chorzy otrzymywali INF i.v. 5 mg/kg podawany w tygodniu 0. i tygodniu 2. Dozwolona była premedykacja – 30 do 60 minut przed podaniem INF i.v. lub INF s.c. chorzy mogli otrzymać w tym lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i/lub paracetamol. Dozwolone było również stosowanie leków immunomodulujących, jeśli przyjmowano stałe dawki przez  $\geq 8$  tygodni (tiopuryny) lub  $\geq 6$  tygodni (MTX) przed pierwszym podaniem badanego leku i utrzymywano je przez cały okres badania.

Ocena skuteczności klinicznej została przeprowadzona dla populacji zbliżonej do ITT (INF s.c.: n=66 oraz INF i.v.: n=64) – brak wyników jednego pacjenta z grupy INF i.v., natomiast ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji ITT. Ocena farmakokinetyki została przeprowadzona dla populacji pomniejszonej o 4 pacjentów, którzy przedwcześnie przegrali udział w badaniu (INF s.c.: n=63 oraz INF i.v.: n=64). Okres obserwacji pacjentów wyniósł 54. tygodnie.

#### Badania obserwacyjne

Do badania REMSWITCH włączono łącznie 133 pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit, w tym 72% chorych z ChLC i 28% z WZJG. Kwalifikowano pacjentów będących w remisji klinicznej bez stosowania kortykosteroidów. Leczenie wspomagające w postaci leków immunosupresyjnych było stosowane u 25,6% uczestników. Średni wiek pacjentów wynosił 39 lat. Płeć żeńska stanowiła 54 % badanych. Średni czas trwania choroby wynosił 13,5 lat. Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy. Chorzy przyjmowali INF i.v. i zmienili leczenie na INF s.c. w okresie od lutego do sierpnia 2021 roku. INF s.c. w dawce 120 mg był stosowany co 2 tygodnie. W przypadku nawrotu stosowano eskalację dawki do 240 mg, co 2 tygodnie. Badanie REMSWITCH-LT stanowiło przedłużenie badania REMSWITCH – mediana okresu obserwacji wynosiła 18 miesięcy. Badaniem objęto populację 128 chorych.

### **Skuteczność kliniczna**

W ramach przedmiotowej analizy, przedstawiono poniżej wyniki RCT CT-P13 1.6 dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. stężenie INF w surowicy ( $C_{\text{trough}}$ ) oraz dla skuteczności klinicznej ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych.

Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ww. badaniu znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.10.

#### Stężenie INF w surowicy ( $C_{trough}$ )

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu CT-P13 1.6 oceniano w populacji farmakokinetycznej. Wyniki przedstawiono łącznie dla populacji chorych na WZJG i ChLC. Wyższe  $C_{trough}$  INF w surowicy w 22. tyg. raportowano w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Według przeprowadzonej analizy kowariancji, dolna granica przedziału ufności dla stosunku geometrycznych LSMs przekroczyła 80% wymagane do potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

$C_{trough}$  w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. przekroczyło stężenie terapeutyczne określone dla infliksymabu (5 µg/ml).

#### Odpowiedź na leczenie / remisja kliniczna

- Odpowiedź CDAI-70

Odpowiedź CDAI-70 zdefiniowano jako redukcję wyniku CDAI o  $\geq 70$  punktów względem wartości początkowej. Odpowiedź CDAI-100 zdefiniowano jako redukcję wyniku CDAI o  $\geq 100$  punktów względem wartości początkowej. Remisję kliniczną zdefiniowano jako bezwzględny wynik CDAI  $< 150$  punktów.

Odsetek chorych na ChLC, którzy osiągnęli CDAI-70, CDAI-100 oraz CDAI  $< 150$  punktów w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. 120 mg był zbliżony lub nieznacznie wyższy zarówno dla 22. jak i 30. tyg. badania w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Odpowiedź kliniczną według CDAI-70 oraz CDAI-100 w 54. tyg. w grupie INF s.c. vs INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c. raportowano odpowiednio u 75,0% vs 68,0% oraz 70,0% vs 64,0% chorych. Remisję kliniczną (CDAI  $< 150$ ) w 54. tyg. badania raportowano u 60,0% chorych w grupie INF s.c. oraz u 56,0% chorych w grupie INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.

Dodatkowo, średnia zmiana wyniku CDAI względem wartości początkowych była zbliżona między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. i grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. zarówno dla 22. jak i 30. tyg., a także po zmianie leczenia z postaci dożyłnej INF na postać podskórną między grupą INF s.c. oraz INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c. w 54. tyg. badania.

- Odpowiedź kliniczna w całkowitej skali Mayo

Odpowiedź kliniczną w całkowitej skali Mayo zdefiniowano jako redukcję o  $\geq 30\%$  i o  $\geq 3$  punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o  $\geq 1$  punkt w bezwzględnej podskali krwawienia z odbytu lub osiągnięciem wyniku 0. lub 1. pkt w tej podskali.

Odpowiedź kliniczną w częściowej skali Mayo zdefiniowano jako redukcję o  $\geq 2$  punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o  $\geq 1$  punkt w bezwzględnej podskali krwawienia z odbytu lub osiągnięciem wyniku 0. lub 1. pkt w tej podskali.

Remisję kliniczną zdefiniowano jako całkowity wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punkty bez indywidualnego wyniku cząstkowego przekraczającego 1 punkt lub częściowy wynik w skali Mayo wynoszący  $\leq 1$  punkt.

Zarówno dla wyniku w całkowitej jak i częściowej skali Mayo, raportowano nieznacznie wyższe odsetki chorych z odpowiedzią oraz remisją kliniczną w 22. i 30. tyg., w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymywała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Skuteczność INF s.c. utrzymywała się również w 54. tyg. badania w obu grupach (INF s.c. i INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.).

Warto również zaznaczyć, że średnia zmiana zarówno w całkowitym jak i częściowym wyniku w skali Mayo względem wartości początkowych była zbliżona między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. i grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. dla każdego z analizowanych okresów obserwacji.

- Wygojenie błony śluzowej – populacja WZJG

Wygojenie błony śluzowej ocenianej w populacji chorych na WZJG stanowiło w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy. Wygojenie błony śluzowej oceniano za pomocą 4-punktowej podskali endoskopowej Mayo. Wygojenie błony śluzowej zdefiniowano jako bezwzględny wynik endoskopowy wynoszący 0. lub 1.

W 22. tyg. odsetek chorych z wygojeniem błony śluzowej był nieznacznie wyższy w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v.

W 54. tyg. badania odsetek chorych z wygojeniem błony śluzowej był porównywalny w grupie INF s.c. i INF i.v. → INF s.c.

- Remisja endoskopowa - populacja ChLC

Remisję endoskopową zdefiniowano jako bezwzględny wynik SES-CD wynoszący  $\leq 2$  punkty.

Odsetek chorych osiągających remisję endoskopową w 22 tyg. był większy w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. W 54. tyg. leczenia odsetek chorych z remisją endoskopową był taki sam w grupie INF s.c. i INF i.v. → INF s.c. Warto jednak zaznaczyć, że dla omawianego punktu końcowego zarówno dla 22. jak i 54 tyg. dostępne były wyniki dla niewielkiej liczby chorych, co może wpływać na niepewność uzyskanych wyników.

- Odpowiedź endoskopowa - populacja ChLC

Odpowiedź endoskopową zdefiniowano jako redukcję o  $\geq 50\%$  w skali SES-CD w 22. i 54. tyg. w porównaniu z wartościami początkowymi.

Zarówno w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c., jak i w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. odnotowano redukcję wyniku w 22. tyg. względem wartości początkowych. Również w 54. tyg. badania odnotowano redukcję wyniku w obydwu grupach.

### Jakość życia

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SIBDQ w populacji chorych na WZJG oraz ChLC stanowiła w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy.

Kwestionariusz SIBDQ składa się z 10 pytań oceniających stan fizyczny, społeczny i emocjonalny. Wyniki kwestionariusza SIBDQ zawierają się w przedziale od 1 (najgorsza jakość życia) do 7 (najlepsza jakość życia). Im większa średnia zmiana wyniku SIBDQ względem wartości początkowych tym skuteczniejsze leczenie chorych.

Średnia poprawa wyniku SIBDQ względem wartości początkowych była podobna między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji (w najdłuższym okresie obserwacji średnia zmiana wyniku wyniosła 15,5 w grupie INF s.c. oraz 16,3 w grupie INF i.v. → INF s.c.).

### Biomarkery stanu zapalnego

- CRP

Stężenie białka CRP oceniano w badaniu CT-P13 1.6 w ramach farmakodynamicznych drugorzędowych punktów końcowych.

W populacji chorych na ChLC, nieznacznie większą redukcję stężenia CRP w 30. tyg. badania raportowano dla grupy, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. 120/240 mg w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (54. tyg.) średnia zmiana stężenia CRP w stosunku do wartości początkowych między grupami była zbliżona.

W populacji chorych na WZJG średnia zmiana stężenia CRP w fazie podtrzymującej badania, utrzymywała się na względnie stałym poziomie i była zbliżona między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF 120/240 mg s.c. a grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v.

- Kalprotektyna w kale

Stężenie kalprotektyny w kale oceniano w badaniu CT-P13 1.6 w ramach farmakodynamicznych drugorzędowych punktów końcowych. Zarówno w populacji chorych na ChLC jak i WZJG średnia zmiana stężenia kalprotektyny w kale w fazie podtrzymującej badania, utrzymywała się na względnie stałym poziomie i była zbliżona między grupami.

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności w zakresie stężenia INF w surowicy (C<sub>trough</sub>) - badanie CT-P13 1.6**

Punkt końcowy	Źródło informacji	Populacja	OB	Średnia LSM [µg/ml]		Stosunek (%) geometrycznych LSMs (90% CI)
				INF s.c. 120/240 mg	INF i.v. 5 mg/kg	
Średnie stężenie INF w surowicy (C <sub>trough</sub> ) względem wartości początkowych	CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	WZJG i ChLC	22*	20,98	1,82	<b>1154,17 (786,37; 1694,00)</b>

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania ≤ 22. tyg. (6.-22. tyg.)

W przypadku gdy zakładana hipoteza *non-inferiority* została potwierdzona wynik przedstawiono w formie pogrubionej czcionki.

**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie i remisji - badanie CT-P13 1.6**

Punkt końcowy	Źródło informacji	Populacja	OB	Średnia (SD) /zmiana względem wartości początkowych/			n/N (%)				
				INF s.c. 120/240 mg	INF i.v. 5 mg/kg	INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120/240 mg	INF s.c. 120 mg	INF i.v. 5 mg/kg	INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120 mg		
odpowiedź kliniczna (CDAI-70)	CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	ChLC	22	-	-	-	18/20(90)	21/25 (84)	-		
			30				15/20 (75)	17/25 (68)	-		
			54				15/20 (75)	-	17/25 (68)		
22			17/20 (85)				20/25 (80)	-			
odpowiedź kliniczna (CDAI-100)			30				15/20 (75)	16/25 (64)	-		
			54				14/20 (70)	-	16/25 (64)		
			22				13/20 (65)	15/25 (60)	-		
remisja kliniczna (CDAI <150)			30				13/20 (65)	14/25 (56)	-		
			54				12/20 (60)	-	14/25 (56)		
	22	-193,00 (89,09)	-194,43 (74,28)	-							
CDAI	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	ChLC	30	-195,74 (100,68)	-187,09 (93,87)	-					
			54	-210,00 (104,69)	-	-210,96 (78,39)					
			22				15/28 (53,6)	17/39 (43,6)	-		
odpowiedź kliniczna (całkowity wynik Mayo)			CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	WZJG	54				18/28 (64,3)	-	24/39 (61,5)
					22				22/28 (78,6)	30/39 (76,9)	-
					30				23/28 (82,1)	29/39 (74,4)	-
odpowiedź kliniczna (częściowy wynik Mayo)					54				22/28 (78,6)	-	28/39 (71,8)
					22				11/28 (39,3)	10/39 (25,6)	
					54				15/28 (53,6)	-	19/39 (48,7)
remisja kliniczna (całkowity wynik Mayo)	22						14/28 (50,0)	15/39 (38,5)	-		
	remisja kliniczna (częściowy wynik Mayo)	30						18/28 (64,3)	21/39 (53,8)	-	

Punkt końcowy	Źródło informacji	Populacja	OB	Średnia (SD) /zmiana względem wartości początkowych/			n/N (%)		
				INF s.c. 120/240 mg	INF i.v. 5 mg/kg	INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120/240 mg	INF s.c. 120 mg	INF i.v. 5 mg/kg	INF i.v. 5mg/kg → INF s.c. 120 mg
			54				18/28 (64,3)	-	24/39 (61,5)
całkowity wynik Mayo	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	WZJG	22	-4,8 (2,35)	-3,9 (2,80)	-			
			54	-5,5 (1,91)	-	-5,7 (2,83)			
częściowy wynik Mayo			22	-4,0 (1,55)	-3,5 (1,93)	-			
			30	-4,1 (1,78)	-3,9 (2,06)	-			
			54	-4,5 (1,27)	-	-4,7 (2,22)			
wygojenie błony śluzowej	CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	WZJG	22				12/28 (42,9)	12/39 (30,8)	-
			54				16/28 (57,1)	-	22/39 (56,4)
remisja endoskopowa	CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	ChLC	22				4/11 (36,4)	1/7 (14,3)	-
			54				4/8 (50)	-	5/10(50)
odpowiedź endoskopowa	CT-P13 1.6 (EMA EPAR 2020)	ChLC	22	-7,8 (6,37)*	-4,4 (4,76)	-			
			54	-9,8 (7,78)*	-	-6,4 (4,90)*			

\*INF s.c. 120 mg

CDAI (ang. *Clinical Disease Activity Index*), kliniczny wskaźnik aktywności choroby

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności w zakresie jakości życia - badanie CT-P13 1.6**

Kwestionariusz	Źródło informacji	Populacja	OB. (tyg.)	Średnia (SD) /zmiana względem wartości początkowych/		
				INF s.c. 120/240 mg	INF i.v. 5 mg/kg	INF i.v. 5 mg/kg → INF s.c. 120/240 mg
SIBDQ	CT-P13 1.6 (Schreiber 2021)	WZJG	22	15,9 (10,12)	15,4 (13,35)	-
			30	15,2 (11,87)	15,0 (13,68)	-
			54	18,3 (11,15)	-	22,3 (12,76)
		ChLC	22	13,5 (16,13)	16,3 (12,25)	-
			30	16,0 (13,80)	15,3 (13,16)	-
			54	15,5 (15,35)	-	16,3 (11,84)

SIBDQ (ang. *Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), skrócony kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit

Wyniki analizy skuteczności w zakresie biomarkerów stanu zapalnego z badania CT-P13 1.6 przedstawiono w AKL wnioskodawcy wyłącznie w formie wykresów.



## Skuteczność praktyczna

### Nawrót kliniczny

Nawrót kliniczny w badaniach REMSWITCH oraz REMSWITCH-LT zdefiniowano jako częściowy wynik w skali Mayo >2 lub wskaźnik Harvey'a-Bradshawa >4, prowadzący do eskalacji dawki lub wzrostu stężenia kalprotektyny w kale o >150 µg/g w porównaniu z wartościami początkowymi.

Wśród chorych przyjmujących standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg Q8W), którzy zmienili leczenie na INF s.c., nawrót choroby nastąpił maksymalnie u 10,2% chorych do 6. miesiąca leczenia INF s.c. W badaniu REMSWITCH-LT, które stanowiło przedłużenie badania REMSWITCH, odsetek chorych z nawrotem choroby utrzymywał się na względnie niezmiennym poziomie aż do 18 (± 3) miesiąca badania i wyniósł maksymalnie 13,8%.

Wyniki w populacji chorych stosujących zintensyfikowaną dawkę INF i.v., którzy zmienili leczenie na INF s.c. są zbliżone z wynikami dla dawki standardowej INF i.v. Nawrót kliniczny raportowano u 7,3% chorych w badaniu REMSWITCH oraz u 15,8% chorych w 6. mies. a także 18,4% chorych w 12.(±3) i 18.(±3) mies. badania.

**Tabela 26. Częstość występowania nawrotów klinicznych u chorych na WZJG i ChLC, którzy stosowali standardową (5 mg/kg Q8W) lub zintensyfikowaną dawkę INF i.v. (10 mg/kg Q8W) w badaniach REMSWITCH oraz REMSWITCH-LT**

Punkt końcowy	Źródło informacji	Populacja	OB	n/N (%)	
				INF 5 mg/kg Q8W-> INF s.c. 120 mg Q2W	INF 10 mg/kg Q8W-> INF s.c. 120 mg Q2W
Nawrót kliniczny	REMSWITCH (Buisson 2023)	WZJG + ChLC	V1*	4/59 (6,8)	3/41 (7,3)
			V2*	6/59 (10,2)	3/41 (7,3)
			V3*	6/59 (10,2)	3/41 (7,3)
	REMSWITCH-LT (Buisson 2024)	WZJG + ChLC	6 mies.	7/58 (12,1)	6/38 (15,8)
			12 mies.^	8/58 (13,8)	7/38 (18,4)
			18 mies.^	8/58 (13,8)**	7/38 (18,4)

\*V1 – 4-8 tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., V2 – 8-16 tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., V3 – 16-24 tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c.

\*\*autorzy publikacji Buisson 2024 na wykresie podali wartość n (%) wynoszącą 7 (13,7) oraz N=51. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

^dane dla 12 ± 3 mies. oraz 18 ± 3 mies.

### Kalprotektyna w kale

W badaniu REMSWITCH stężenie kalprotektyny w kale w porównaniu z wartościami początkowymi utrzymywało się na względnie stałym poziomie zarówno między 4.-8. tyg., jak i 8.-16. tyg. po zmianie leczenia na INF s.c.. Nie raportowano różnic istotnych statystycznie dla zmiany stężenia kalprotektyny w okresach obserwacji 4.-8. tyg. oraz 16.-24. tyg. w porównaniu z wartościami początkowymi. Istotną statystycznie różnicę na korzyść INF s.c. w porównaniu do INF i.v. raportowano jedynie dla najdłuższego okresu obserwacji, wynoszącego 16.-24. tyg.– stężenie kalprotektyny w kale wyniosło 18 µg/ml.

W populacji chorych, którzy leczeni byli zintensyfikowaną dawką INF i.v., nie raportowano istotnych statystycznych różnic między stężeniem kalprotektyny w ocenianych okresach obserwacji a wartościami początkowymi.

**Tabela 27. Zmiana stężenia kalprotektyny w kale u chorych na WZJG i ChLC, którzy stosowali standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg Q8W) lub zintensyfikowaną dawkę INF i.v. (10 mg/kg Q8W) w badaniu REMSWITCH**

Punkt końcowy	Źródło informacji	Populacja	OB	Mediana (IQR)	
				INF 5 mg/kg Q8W-> INF s.c. 120 mg Q2W	INF 10 mg/kg Q8W-> INF s.c. 120 mg Q2W
Kalprotektyna w kale [µg/ml]	REMSWITCH (Buisson 2023)	WZJG + ChLC	V1*	30 (15; 79)^	41 (17; 117)^
			V2*	30 (11; 82)^	39 (28; 109)^
			V3*	<b>18 (8; 21)^</b>	72 (19; 141)^

\*V1 – 4.-8. tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., V2 – 8.-16. tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c., V3 – 16.-24. tyg. po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c.

^ brak istotności statystycznej różnic względem wartości początkowej (na podstawie danych z publikacji)

^^ istotna statystycznie różnica względem wartości początkowej (na podstawie danych z publikacji)

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla infliksymabu

##### **Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)**

W badaniu CT-P13 3.5 w czasie 30. tyg. obserwacji raportowano 1 zgon w grupie chorych, którzy w ramach leczenia podtrzymującego otrzymywali INF s.c. (z powodu toksycznego zapalenia wątroby i niewydolności wątroby, spowodowanego dziedziczną hemochromatozą) oraz 2 (1,1%) zgony w grupie chorych, którzy kontynuowali stosowanie INF i.v. W czasie 54. tyg. leczenia odnotowano 2 (1,1%) dodatkowe zgony, które wystąpiły po zmianie leczenia z INF i.v. 3 mg/kg na INF s.c.

W okresie 30. tyg. obserwacji pacjentów w badaniu CT-P13 3.5 występowanie  $\geq 1$  TEAE raportowano u 36,5% oraz 42,7% chorych odpowiednio w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz w grupie, kontynuującej stosowanie INF i.v. Należy podkreślić, że większość zgłaszanych TEAE do 30. tyg. badania miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany według klasyfikacji CTCAE.

W czasie 54. tyg. obserwacji TEAE raportowano u 54,8% oraz 66,9% chorych odpowiednio w grupie INF s.c. oraz INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c. TEAE związane z badanym lekiem odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach zarówno w okresie obserwacji 30 tyg. (25,3% vs 21,3%), jak również 54 tyg. (43,5% vs 41,1%).

Występowanie ciężkich TEAE raportowano odpowiednio u 1,8% i 3,9% pacjentów w grupie INF s.c. oraz INF i.v. w 30 tyg. obserwacji oraz u 3,6% i 7,4% odpowiednio w grupie INF s.c. i INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c w 54 tyg. okresie obserwacji.

Występowanie TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia raportowano u 0,6% i 5,1% pacjentów odpowiednio w grupie INF s.c. i INF i.v. (okres obserwacji: 30 tyg.) oraz u 3,6% i 8% pacjentów odpowiednio w grupie INF s.c. i INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (54 tyg.).

Najczęściej raportowane TEAE w 54. tyg. obserwacji obejmowały zdarzenia z kategorii: zakażeń i zarażeń pasożytniczych (INF s.c.: 17,9% vs INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.: 22,9%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (17,9% vs 12,6%), zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (4,2% vs 5,1%), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (4,2% vs 3,4%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (3,6% vs 1,7%), zaburzeń układu nerwowego (3,6% vs 4%) oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (3% vs 5,7%).

**Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie RCT CT-P13 3.5 u pacjentów z RZS^**

Punkt końcowy		Źródło informacji	OB. [tyg.]	n/N (%)			OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				INF s.c. 120 mg	INF i.v. 3 mg/kg	INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg				
Zgon		EMA EPAR 2019	30	1/170 (0,6) <sup>a</sup>	2/178 (1,1) <sup>b</sup>	-	0,52 (0,05; 5,80)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	
			54*	1/168 (0,6)	-	4/175 (2,3) <sup>c</sup>	-	-	-	
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)			Ogółem		30	62/170 (36,5)	76/178 (42,7)	-	0,77 (0,50; 1,19)	-0,06 (-0,16; 0,04)
					54*	92/168 (54,8)	-	117/175 (66,9)	-	-
			Związane z leczeniem		30	43/170 (25,3)	38/178 (21,3)	-	1,25 (0,76; 2,05)	0,04 (-0,05; 0,13)
					54*	73/168 (43,5)	-	72/175 (41,1)	-	-
			Niezwiązane z leczeniem		30	27/170 (15,9)	52/178 (29,2)	-	<b>0,46 (0,27; 0,77)</b>	<b>-0,13 (-0,22; -0,05)</b>
					54*	46/168 (27,4)	-	77/175 (44,0)	-	-
TEAE prowadzące do zgonu			Ogółem**		30	1/170 (0,6)	2/178 (1,1)	-	0,52 (0,05; 5,80)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TESAE)			Ogółem		30	3/170 (1,8)	7/178 (3,9)	-	0,44 (0,11; 1,73)	-0,02 (-0,06; 0,01)
					54*	6/168 (3,6)	-	13/175 (7,4)	-	-
			Związane z leczeniem		30	1/170 (0,6)	4/178 (2,2)	-	0,26 (0,03; 2,33)	-0,02 (-0,04; 0,01)
					54*	3/168 (1,8)	-	4/175 (2,3)	-	-
			Niezwiązane z leczeniem		30	2/170 (1,2)	5/178 (2,8)	-	0,41 (0,08; 2,15)	-0,02 (-0,05; 0,01)
					54*	3/168 (1,8)	-	11/175 (6,3)	-	-
TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia			Ogółem		30	1/170 (0,6)	9/178 (5,1)	-	<b>0,11 (0,01; 0,89)</b>	<b>-0,04 (-0,08; -0,01)</b>
					54*	6/168 (3,6)	-	14/175 (8,0)	-	-
			Związane z leczeniem		30	0/170 (0,0)	8/178 (4,5)	-	<b>0,14 (0,03; 0,55)</b>	<b>-0,04 (-0,08; -0,01)</b>
		54*			5/168 (3,0)	-	10/175 (5,7)	-	-	
		Niezwiązane z leczeniem		30	1/170 (0,6)	1/178 (0,6)	-	1,05 (0,06; 16,88)	0,00 (-0,02; 0,02)	
				54*	1/168 (0,6)	-	4/175 (2,3)	-	-	
AESI	TEAE sklasyfikowane jako AAR/IRR	Ogółem**		30	1/170 (0,6)	8/178 (4,5)	-	0,13 (0,02; 1,02)	-0,04 (-0,07; -0,01)	
				54*	0/168 (0,0)	-	7/175 (4,0)	-	-	

Punkt końcowy		Źródło informacji	OB. [tyg.]	n/N (%)			OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				INF s.c. 120 mg	INF i.v. 3 mg/kg	INF i.v. 3 mg/kg → INF s.c. 120 mg				
TEAE sklasyfikowane jako ISR	Ogółem**		30	11/170 (6,5)	4/178 (2,2)	-	3,01 (0,94; 9,64)	0,04 (-0,00; 0,09)		
			54*	30/168 (17,9)	-	22/175 (12,6)	-	-		
	TEAE sklasyfikowane jako zakażenie		Ogółem	30	34/170 (20,0)	32/178 (18,0)	-	1,14 (0,67; 1,95)		0,02 (-0,06; 0,10)
			54*	49/168 (29,2)	-	60/175 (34,3)	-	-		
			Związane z leczeniem	30	18/170 (10,6)	13/178 (7,3)	-	1,50 (0,71; 3,17)		0,03 (-0,03; 0,09)
			Niezwiązane z leczeniem	30	18/170 (10,6)	20/178 (11,2)	-	0,94 (0,48; 1,84)		-0,01 (-0,07; 0,06)
Najczęściej występujące TEAE	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	54*	30/168 (17,9)	-	40/175 (22,9)	-	-			
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego		6/168 (3,6)	-	3/175 (1,7)	-	-			
	Zaburzenia układu nerwowego		6/168 (3,6)	-	7/175 (4,0)	-	-			
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		7/168 (4,2)	-	6/175 (3,4)	-	-			
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		30/168 (17,9)	-	22/175 (12,6)	-	-			
	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych		7/168 (4,2)	-	9/175 (5,1)	-	-			
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		5/168 (3,0)	-	10/175 (5,7)	-	-			

AAR/IRR, reakcje związane z podaniem (ang. *administration-related reaction*) / *injection-related reaction*); AESI, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania; ISR, reakcje w miejscu podania (ang. *Injection site reaction*);

<sup>a</sup> zgon z powodu toksycznego zapalenia wątroby i niewydolności wątroby, co było spowodowane dziedziczną hemochromatozą;

<sup>b</sup> nagły zgon oraz zgon z powodu zawału mięśnia sercowego w dniu podania INF i.v.;

<sup>c</sup> 2 (1,1%) zgony raportowano po zmianie leczenia z INF i.v. na INF s.c.;

<sup>^</sup> W badaniu CT-P13 3.5, TEAE ogółem podano dla okresu obserwacji wynoszącego 0.-30. tyg., który obejmował zarówno okres leczenia indukcyjnego za pomocą INF i.v. (0.-6. tyg.) jak i okres leczenia podtrzymującego za pomocą INF s.c. (6.-30. tyg.). W związku z powyższym, dla ww. zdarzeń odstąpiono od liczenia istotności statystycznej między grupami. Istotność statystyczną między grupami obliczano jedynie dla zdarzeń przedstawionych dla okresu obserwacji 6.-30. tyg.

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania (6.-54. tyg.), a w przypadku chorych z Polski, Rosji i Bułgarii 6.-64. tyg.

\*\*wszystkie TEAE w 30 tyg. obserwacji były niezwiązane z leczeniem.

## **Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) / Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)**

W czasie 54. tyg. leczenia w badaniu CT-P13 1.6 nie raportowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie chorych przyjmujących INF s.c. jak i INF i.v. → INF s.c.

Do 30. tyg. badania TEAE raportowano u zbliżonej liczby chorych w obu grupach – 57,6% oraz 49,2% odpowiednio w grupie INF s.c. oraz grupie kontynuacji INF i.v. (TEAE związane z leczeniem odpowiednio u 33% i 23% pacjentów). W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (do 54. tyg.) TEAE raportowano u 74,2% chorych w grupie INF s.c. oraz 58,5% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

Występowanie ciężkich TEAE do 30. tyg. raportowano odpowiednio u 3,0% chorych w grupie INF s.c. oraz u 6,2% w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. W grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. wszystkie ciężkie TEAE uznano za niezwiązane z leczeniem.

Występowanie TEAE prowadzących do przerwania leczenia raportowano u 4,6% pacjentów w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v., natomiast w grupie INF s.c. do 30. tyg. badania nie odnotowano takich zdarzeń.

W 54. tyg. okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ciężkich TEAE oraz TEAE prowadzących do przerwania leczenia pomiędzy grupami badania.

### **Większość zgłoszonych TEAE w czasie fazy podtrzymującej badania miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany według klasyfikacji CTCAE.**

Do 30. tyg. badania, istotnie statystycznie częściej w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. raportowano TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR (16,7% vs 1,5%, NNH=6).

Najczęściej występujące TEAE (u  $\geq$  2% chorych w co najmniej jednej grupie) do 30. tyg. badania raportowano dla zdarzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (INF s.c.: 16,7% vs INF i.v.: 16,9%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (7,6% vs 3,1%), zaburzeń układu nerwowego (4,5% vs 7,7%), zaburzeń naczyniowych (3% vs 1,5%), zaburzeń żołądka i jelit (22,7% vs 15,4%), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (12,1% vs 16,9%), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (1,5% vs 10,8%, różnica IS; NNT=12), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (19,7% vs 7,7%, różnica IS, NNH=8) oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (1,5% vs 4,7%).

Różnice istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej raportowano dla zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. Dla pozostałych TEAE różnice między badanymi grupami nie były istotne statystycznie.

**Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie RCT CT-P13 1.6 u pacjentów z ChLC / WZJG**

Punkt końcowy		Źródło informacji	OB. [tyg.]	n/N (%)			OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS		
				INF s.c. 120/240 mg	INF i.v. 5 mg/kg	INF i.v. 5 mg/kg → INF s.c. 120/240 mg						
Zgon		EMA EPAR 2020	54	0/66 (0,0)	-	0/65 (0,0)	-	-	-	-		
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)	Ogółem		30*	38/66 (57,6)	32/65 (49,2)	-	1,40 (0,70; 2,79)	0,08 (-0,09; 0,25)	-	NIE		
			54**	49/66 (74,2)	-	38/65 (58,5)	-	-	-	-		
	Związane z leczeniem		30*	22/66 (33,3)	15/65 (23,1)	-	1,67 (0,77; 3,60)	0,10 (-0,05; 0,26)	-	NIE		
			54**	28/66 (42,4)	-	20/65 (30,8)	-	-	-	-		
	Niezwiązane z leczeniem		30*	26/66 (39,4)	27/65 (41,5)	-	0,91 (0,46; 1,84)	-0,02 (-0,19; 0,15)	-	NIE		
			54**	41/66 (62,1)	-	32/65 (49,2)	-	-	-	-		
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TESAE)	Ogółem		30*	2/66 (3,0)	4/65 (6,2)	-	0,48 (0,08; 2,70)	-0,03 (-0,10; 0,04)	-	NIE		
			54**	5/66 (7,6)	-	7/65 (10,8)	-	-	-	-		
	Związane z leczeniem		30*	0/66 (0,0)	1/65 (1,5)	-	0,13 (0,003; 6,72)	-0,02 (-0,06; 0,03)	-	NIE		
			54**	1/66 (1,5)	-	2/65 (3,1)	-	-	-	-		
	Niezwiązane z leczeniem		30*	2/66 (3,0)	3/65 (4,6)	-	0,65 (0,10; 4,00)	-0,02 (-0,08; 0,05)	-	NIE		
			54**	4/66 (6,1)	-	5/65 (7,7)	-	-	-	-		
TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia			Ogółem	30*	0/66 (0,0)	3/65 (4,6)	-	0,13 (0,01; 1,26)	-0,05 (-0,10; 0,01)	-	NIE	
				54**	1/66 (1,5)	-	3/65 (4,6)	-	-	-	-	
			Związane z leczeniem	30*	0/66 (0,0)	3/65 (4,6)	-	0,13 (0,01; 1,26)	-0,05 (-0,10; 0,01)	-	NIE	
				54**	1/66 (1,5)	-	3/65 (4,6)	-	-	-	-	
AESI	TEAE sklasyfikowane jako IRR/SIR/DEL		Ogółem	30*	1/66 (1,5)	2/65 (3,1)	-	0,48 (0,04; 5,48)	-0,02 (-0,07; 0,04)	-	NIE	
			Związane z leczeniem	30*	1/66 (1,5)	2/65 (3,1)	-	0,48 (0,04; 5,48)	-0,02 (-0,07; 0,04)	-	NIE	
	TEAE sklasyfikowane jako IRR		54**	0/66 (0,0)		-	2/65 (3,1)	-	-	-	-	
	TEAE sklasyfikowane jako SIR			1/66 (1,5)		-	0/65 (0,0)	-	-	-	-	
	TEAE sklasyfikowane jako DEL			2/66 (3,0)		-	0/65 (0,0)	-	-	-	-	
	TEAE sklasyfikowane jako ISR		Ogółem	30*	11/66 (16,7)	1/65 (1,5)	-	<b>12,80 (1,60; 102,31)</b>	<b>0,15 (0,06; 0,25)</b>	<b>NNH: 6 (4; 16)</b>	<b>TAK</b>	
				54**	15/66 (22,7)	-	3/65 (4,6)	-	-	-	-	
		Związane z leczeniem	30*	10/66 (15,2)	1/65 (1,5)	-	<b>11,43 (1,42; 92,09)</b>	<b>0,14 (0,04; 0,23)</b>	<b>NNH: 7 (4; 25)</b>	<b>TAK</b>		
Niezwiązane z leczeniem			30*	1/66 (1,5)	0/65 (0,0)	-	7,28 (0,14; 366,83)	0,02 (-0,03; 0,06)	-	NIE		

Punkt końcowy	Źródło informacji	OB. [tyg.]	n/N (%)			OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
			INF s.c. 120/240 mg	INF i.v. 5 mg/kg	INF i.v. 5 mg/kg → INF s.c. 120/240 mg				
Najczęstsze TEAE (występujących u ≥ 2% chorych w co najmniej jednej grupie)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	30*	11/66 (16,7)	11/65 (16,9)	-	0,98 (0,39; 2,45)	-0,003 (-0,13; 0,13)	-	NIE
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego		5/66 (7,6)	2/65 (3,1)	-	2,58 (0,48; 13,81)	0,04 (-0,03; 0,12)	-	NIE
	Zaburzenia układu nerwowego		3/66 (4,5)	5/65 (7,7)	-	0,57 (0,13; 2,50)	-0,03 (-0,11; 0,05)	-	NIE
	Zaburzenia naczyniowe		2/66 (3,0)	1/65 (1,5)	-	2,00 (0,18; 22,61)	0,01 (-0,04; 0,07)	-	NIE
	Zaburzenia żołądka i jelit		15/66 (22,7)	10/65 (15,4)	-	1,62 (0,67; 3,92)	0,07 (-0,06; 0,21)	-	NIE
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		8/66 (12,1)	11/65 (16,9)	-	0,68 (0,25; 1,81)	-0,05 (-0,17; 0,07)	-	NIE
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		1/66 (1,5)	7/65 (10,8)	-	<b>0,13 (0,02; 1,07)</b>	<b>-0,09 (-0,17; -0,01)</b>	<b>NNT:12 (6; 100)</b>	<b>TAK</b>
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		13/66 (19,7)	5/65 (7,7)	-	<b>2,94 (0,98; 8,80)</b>	<b>0,12 (0,004; 0,24)</b>	<b>NNH: 8 (4; 250)</b>	<b>TAK</b>
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		1/66 (1,5)	3/65 (4,6)	-	0,32 (0,03; 3,14)	-0,03 (-0,09; 0,03)	-	NIE
Najczęstsze TEAE (występujących u ≥ 5% chorych w co najmniej jednej grupie)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	54**	4/66 (6,1)	-	2/65 (3,1)	-	-	-	-
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego		7/66 (10,6)	-	3/65 (4,6)	-	-	-	-
	Zaburzenia układu nerwowego		4/66 (6,1)	-	3/65 (4,6)	-	-	-	-
	Zaburzenia żołądka i jelit		14/66 (21,2)	-	11/65 (16,9)	-	-	-	-
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		4/66 (6,1)	-	4/65 (6,2)	-	-	-	-
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		2/66 (3,0)	-	4/65 (6,2)	-	-	-	-
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		15/66 (22,7)	-	3/65 (4,6)	-	-	-	-

IRR, reakcje związane z podaniem dożylnym (ang. infusion-related reaction); DEL, opóźniona nadwrażliwość (ang. delayed hypersensitivity); NNH, ang. numer needed to harm; NNT, ang. numer needed to treat; SIR, reakcje ogólne związane z podaniem (ang. systemic injection reaction).

\*obejmuje okres fazy podtrzymującej badania <30. tyg. (6.-30. tyg.)

\*\* obejmuje okres fazy podtrzymującej badania (6-54 tyg.)

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

**Dodatkowe badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie efektywności infliksymbabu włączone przez wnioskodawcę oraz odnalezione przez analityków Agencji badania retrospektywne (Ferreira 2024, Bothorel 2024):**

- wtórne:
  - Elford 2024 – przegląd systematycznych z metaanalizą, mający na celu porównanie skuteczności w zakresie wskaźników remisji klinicznej leków biologicznych w postaci podskórnej względem postaci dożylnych tych samych leków, u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ, w tym ChLC oraz WZJG);
  - Chetwood 2024 – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności w zakresie remisji klinicznej dla zmiany leczenia z infliksymbabu podawanego dożylnie na infliksymbab podawany podskórnie u pacjentów z NChZJ będących w stanie remisji klinicznej;
- pierwotne (RWE – efektywność praktyczna):
  - Ferreira 2024 – retrospektywne badanie kohortowe, uwzględniające pacjentów z NChZJ (ChLC, WZJG) w remisji klinicznej ( $\geq 3$  mies. przed zmianą leczenia), którzy przyjmowali INF w postaci dożylnych i z powodu aktywnej choroby luminalnej zmienili leczenie na INF w postaci podskórnej;
  - Iborra 2024 – wieloośrodkowe badanie obserwacyjne obejmujące dane z rejestru ENEIDA, które uwzględniało pacjentów z NChZJ (ChLC, WZJG) w remisji klinicznej, leczonych w podaniu dożylnym przez co najmniej 24 tyg., u których następnie zmieniono leczenie na INF s.c.;
  - Bothorel 2024 – retrospektywne badanie kohortowe, obejmujące dorosłych pacjentów z NChZJ (ChLC, WZJG) w remisji klinicznej, przyjmujących INF dożylnie, których zakwalifikowano do zmiany leczenia na podanie podskórne INF.

### Charakterystyka badań/populacji

#### Badania wtórne

Wszystkie zidentyfikowane po dacie wyszukiwania w AKL Wnioskodawcy badania obejmowały populację pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego).

Oba badania wtórne, włączały zarówno RCT, jak i badania kohortowe. Przeglądy systematyczne charakteryzowały się znaczącą heterogenicznością metodyczną, dodatkowo w ramach badania Chetwood 2024 dokonano kumulacji wyników badań o różnej metodyce – RCT oraz obserwacyjne prospektywne i retrospektywne. W ramach przeglądu Elford 2024 metaanalizie poddano 6 badań kohortowych, gdzie łącznie 67% pacjentów miało ChLC, a 33% WZJG, a okres obserwacji wynosił od 6 do 13 miesięcy.

#### Badania pierwotne

Wszystkie zidentyfikowane badania pierwotne stanowiły retrospektywne badania obserwacyjne, które obejmowały populację pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit w stanie remisji klinicznej (różne definicje remisji). Liczebność prób była zróżnicowana - badanie Ferreira 2024 stanowiło najmniej liczną próbę (41 pacjentów), natomiast Bothorel 2024 największą próbę (360 pacjentów).

W badaniach Ferreira 2024 oraz Iborra 2024 porównywano wyniki tych samych pacjentów przed zmianą leczenia na INF s.c. oraz po zmianie na INF s.c.; natomiast w badaniu Bothorel 2024 porównywano pacjentów po zmianie leczenia na INF s.c. oraz grupę kontrolną, która kontynuowała leczenie INF i.v. (brak zmiany na INF s.c.).

Dopuszczane było stosowanie zróżnicowanych dawek INF w podaniu dożylnym (5 mg/kg co 10-12 tyg., co 8 tyg., co 6 tyg. lub 10 mg/kg co 8 tyg., co 6 tyg., co 4 tyg.), przy czym najczęściej stosowano standardową dawkę (5 mg/kg co 8 tyg.) - u 37%, 52% oraz 60% odpowiednio w badaniu Ferreira 2024,



Iborra 2024 oraz Bothorel 2024. Po zmianie leczenia na INF w postaci podskórnej stosowano głównie dawkę standardową 120 mg co 2 tyg. (100% - Ferreira 2024, 88% - Iborra 2024 oraz 83% - Bothorel 2024).

W badaniu Bothorel 2024 wskazano, iż w grupie, która zmieniła leczenie na INF s.c. w porównaniu do grupy, która kontynuowała leczenie INF i.v. istotnie statystycznie mniej pacjentów stosowało bardzo wysokie dawki infliksymabu (>5 mg/kg co 6 tyg.) – 5% vs 21% ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 30. Skrócowa charakterystyka oraz wyników badań wtórnych**

Badanie	Metodyka	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Ograniczenia
Elford 2024	<p><b>Cel:</b> Porównanie skuteczności leków biologicznych w postaci podskórnej oraz dożyłnej (pod względem wskaźników remisji klinicznej) w leczeniu pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ, w tym ChLC oraz WZJG)</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE (via Ovid), EMBASE, EMBASE Classic, PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, 'The Cochrane IBD Review Group Specialised Trials Register'.</p> <p>Poszukiwano artykułów opublikowanych od 1 stycznia 2023 r. do 28 stycznia 2024 r.</p> <p><b>Data przeszukania baz:</b> 28 stycznia 2024 r.</p> <p><b>Populacja docelowa – kryteria włączenia do badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci dorośli (min. 90% pacjentów <math>\geq 16</math> r.ż.);</li> <li>• pacjenci z NChZJ – ChLC, WZJG lub nieokreślona NChZJ;.</li> </ul> <p><b>Oceniane interwencje – kryteria włączenia do badań pierwotnych:</b> podskórna i dożylna postać tego samego leku biologicznego</p> <p><b>Metodyka włączanych badań pierwotnych:</b> RCTs, kohortowe badania prospektywne lub retrospektywne.</p> <p><b>Liczba włączonych badań pierwotnych:</b> odnaleziono 2 RCT (w tym 1 badanie dla INF), oraz 18 badań kohortowych (w tym 7 dla infliksymabu).</p> <p><b>Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna lub odpowiedź na leczenie wg określonego klinicznego systemu punktacji/skali;</li> <li>• konieczność operacji w szczególności z powodu NChZJ;</li> <li>• remisja lub odpowiedź endoskopowa;</li> <li>• remisja histologiczna;</li> <li>• wskaźniki hospitalizacji związanych z NChZJ;</li> <li>• remisja bez kortykosteroidów: remisja kliniczna wśród pacjentów, którzy przyjmowali kortykosteroidy na początku badania i zaprzestali ich stosowania przed czasem oceny;</li> </ul>	<p>Kryteria Cook'a: 5/5</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IIIA</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o niskiej jakości</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Większość z analizowanych badań to planowe badania zamiany (switch) leczenia z postaci dożyłnej na podskórną i porównanie do stanu wyjściowego, a nie prospektywne badania umożliwiające bezpośrednio porównanie pomiędzy leczeniem w postaci dożyłnej i podskórnej.</li> <li>• Niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy w oparciu o długość czasu stosowania leków biologicznych w postaci dożyłnej przed przejściem do leczenia w postaci podskórnej, co może wprowadzać ryzyko błędów interpretacji wyników.</li> <li>• W ramach przeglądu zidentyfikowano 2 badania z randomizacją, jednak biorąc pod uwagę, że były to badania dotyczące różnych leków (po 1 RCT dla wedolizumabu oraz infliksymabu), nie przeprowadzono metaanalizy tych badań.</li> <li>• Odnotowano wysoką heterogeniczność badań dla oceny łącznej (<math>I^2=89\%</math>) oraz dla subanalizy po 12 mies. (<math>I^2=91\%</math>).</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Ograniczenia
<p><b>Chetwood 2024</b></p>	<p><b>Cel:</b> Ocena zmian w zakresie remisji klinicznej zmianie leczenia z infliksymabu podawanego dożylnie na infliksymab podawany podskórnym u pacjentów z NChZJ będących w remisji klinicznej</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, Embase, Scopus, and Cochrane databases). Przeszukano również abstrakty z najważniejszych konferencji od 2018 do 2023 roku, w tym: <i>Digestive Diseases Week, European Crohn's and Colitis Organisation Congress, British Society of Gastroenterology Annual Meeting, United European Gastroenterology Wee</i></p> <p><b>Data przeszukania baz:</b> styczeń 2023 r.</p> <p><b>Populacja docelowa – kryteria włączenia do badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ)</li> </ul> <p><b>Oceniana interwencja – kryteria włączenia do badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>infliksymab (INF) s.c.</li> </ul> <p><b>Metodyka włączanych badań:</b> przeglądy systematyczne, badania z randomizacją (RCT), badania kohortowe i opisy przypadków.</p> <p><b>Liczba włączonych badań pierwotnych:</b> 18 badań włączonych do analizy jakościowej, w tym 15 badań włączonych do metaanalizy (1 RCT* i 14 badań obserwacyjnych kohortowych: 3 retrospektywne i 11 prospektywnych) obejmujących łącznie N=1371 pacjentów</p> <p><b>Okres obserwacji we włączonych badaniach pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 i/lub 4 miesiące (w 10 badaniach),</li> <li>6 miesięcy (w 12 badaniach),</li> <li>9 i/lub 12 miesięcy (w 5 badaniach)</li> </ul> <p><b>Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych:</b> punkty końcowe dla skuteczności i/lub bezpieczeństwa INF s.c.</p> <p><b>Analiza w podgrupach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba Leśniowskiego Crohn'a i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (w 8 badaniach),</li> <li>choroba Crohna okolicy odbytu (w 3 badaniach),</li> <li>standardowa i eskalowana dawka INF i.v. przed zmianą na leczenie INF s.c. (w 5 badaniach),</li> <li>różne dawki INF s.c. (standardowa vs eskalowana; w 3 badaniach)</li> </ul>	<p>Kryteria Cook'a: 5/5</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IIIA</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o niskiej jakości</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ograniczonosc dowodow naukowych, w szczegolnosci dla podgrup pacjentow</li> <li>wiele spozrod włączonych do analizy doniesien dostępnych jedynie w formie abstraktu a dla jednego RCT dostępne wyłącznie wstępne wyniki (<i>interim data</i>)</li> <li>nieliczne dane dotyczące wyników w podgrupach pacjentów (np. remisja kliniczna u chorych z WZJG i chorobą Crohna okolicy odbytu oceniana po 12 mies.)</li> <li>potencjalny bład publikacji, niemożliwy do oceny ze wzgledu na projekt badania, oraz ryzyko brakujących danych, które mogły mieć wpływ na wyniki (brak możliwości uzyskania wyjaśnień od autorów)</li> <li>brak bezpośrednich badań porównujących INF i.v vs INF s.c. u pacjentów z NChZJ leczonych INF i.v. i będących w stanie remisji klinicznej</li> <li>w analizach pominięto wysoką dawkę INF i.v. (10 mg/kg co 4 tygodnie) – oceniana tylko w jednym badaniu pierwotnym</li> <li>heterogenicznosc metodyczna włączonych badań pierwotnych (kumulacja wyników badań o różnej metodyce – RCT, obserwacyjne prospektywne i retrospektywne) oraz heterogenicznosc statystyczna (umiarkowana heterogenicznosc dla oceny remisji klinicznej po 6 i 12 mies. w populacji pacjentów z NChZJ ogółem oraz po 12 mies. u pacjentów z WZJG)</li> </ul>

\* wstępne wyniki RCT (nieopublikowane)

**Tabela 31. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych (obserwacyjnych) zidentyfikowanych przez analityków Agencji**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Ferreira 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Typ:</b> Retrospektywne, jednoośrodkowe, badanie kohortowe</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 6 miesięcy</p> <p><b>Interwencja:</b> <b>INF i.v. → s.c.</b> Chorzy przyjmowali INF i.v. i zmienili leczenie na INF s.c. w okresie od października 2022 r. do lipca 2023 r. INF s.c. 120 mg co drugi tydzień.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Terapia immunomodulująca – 39% (azatiopryna – 87,5%, metotreksat – 12,5%)</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> N=41 z NChZJ (N=32 z ChLC, N=9 z WZJG)</p> <p>Leczenie INF i.v. przed zmianą na INF s.c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg/kg co 8 tyg. – N=15 (37%),</li> <li>• 5 mg/kg co 6 tyg. – N=9 (22%),</li> <li>• 10 mg/kg co 8 tyg. – N=10 (24%),</li> <li>• 10 mg/kg co 6 tyg. – N=6 (15%),</li> <li>• 10 mg/kg co 4 tyg. – N=1 (2%).</li> </ul> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b.d.</p>	<p><b>Pacjenci z NChZJ - ChLC (78%) lub WZJG (22%)</b></p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z NChZJ w remisji klinicznej wcześniej przyjmujący INF i.v. z powodu aktywnej choroby luminalnej, którzy zmienili leczenie na INF s.c. w okresie od października 2022 r. do lipca 2023 r.;</li> <li>• remisja kliniczna przez co najmniej 3 miesiące przed zmianą, ze stabilną dawką IFX i.v. i brakiem konieczności leczenia kortykosteroidami w ciągu ostatnich 3 miesięcy oraz z ujemnymi przeciwciałami przeciwko infliksymbabowi (ATI);</li> <li>• remisja kliniczna zdefiniowana jako: ChLC: wskaźnik Harveya-Bradshawa &lt;5; WZJG: wskaźnik SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) &lt;3;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> b.d.</p>	<p><b>I-rzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie infliksymbabu w surowicy,</li> <li>• trwałość (persistence) leczenia,</li> <li>• potrzebę leczenia kortykosteroidami;</li> <li>• powrót do IV-IFX;</li> <li>• hospitalizację związaną z NChZJ</li> </ul> <p><b>II-rzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne parametry biochemiczne: ESR, CRP, kalprotektyna w kale przed i po zmianie leczenia na s.c.;</li> <li>• rozwój przeciwciał przeciwko infliksymbabowi (ATI);</li> <li>• działania niepożądane SC-IFX.</li> </ul>
<p><b>Iborra 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania badania ale dane pozyskano z rejestru, który był sponsorowany przez Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU)</p>	<p><b>Typ:</b> Badanie obserwacyjne, wieloośrodkowe – dane z rejestru ENEIDA (<i>Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes Genéticos y Ambientales</i>)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Dane pacjentów leczonych od 2020 roku, obserwacja przez co najmniej 12 mies.</p> <p><b>Interwencja:</b> <b>INF i.v. → s.c.</b></p> <p>Pacjenci stosowali INF i.v. w stałej dawce przez co najmniej co najmniej 24 tygodnie przed zmianą leczenia na INF s.c.</p> <p>Stosowane dawki INF i.v.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg/kg: co 8 tyg. (52%), co 6 tyg. (11%), co 4 tyg. (5%),</li> <li>• &gt;5 mg/kg: co 8 tyg. (19%), co 6 tyg. (8%), co 4 tyg. (5%).</li> </ul> <p>Łącznie zwiększone dawki INF i.v. stosowano u 106 (48%) pacjentów.</p> <p><b>Mediana czasu leczenia INF i.v.:</b> 52 miesiące</p> <p>Stosowane dawki INF s.c:</p> <p>U 195 pacjentów (88%) pacjentów – standardowa dawka INF s.c. (120 mg co 2 tyg.); u 8 pacjentów (4%) z wysokim stężeniem leku w 12. tyg. (&gt;20 µg/ml), dawkę zredukowano (w przypadku 5 pacjentów do dawki: 120 mg co 3 tyg., w przypadku 3 pacjentów do dawki: 120 mg co 4 tyg.)</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bez leczenia immunosupresyjnego (56%)</li> <li>• azatiopryna (38%)</li> <li>• merkaptopuryna (1,4%)</li> </ul>	<p><b>Pacjenci z NChZJ w remisji klinicznej*</b></p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z NChZJ w remisji klinicznej ujęci w rejestrze ENEIDA, leczeni INF i.v. przez co najmniej 24 tyg., którym następnie zmieniono leczenie na INF s.c.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie infliksymbabu w surowicy;</li> <li>• remisja kliniczna i biochemiczna;</li> <li>• parametry biochemiczne: CRP, kalprotektyna w kale;</li> <li>• hospitalizację;</li> <li>• konieczność interwencji chirurgicznej;</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metotreksat (4,6%)</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> N=220 n=74 (34%) z WZJG; n=146 (66%) z ChLC</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b.d.</p>		
<p><b>Bothorel 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p>	<p><b>Typ:</b> Retrospektywne, jednoośrodkowe, badanie kohortowe</p> <p><b>Mediana okresu obserwacji:</b> 59 tygodni (zakres: 46–67)</p> <p><b>Interwencja:</b> <b>INF i.v. → s.c.</b> standardowa dawka INF i.v. (5 mg/kg co 8 tyg.) → INF s.c. 120 mg co 2 tyg. dawka lub częstotliwość INF i.v. &gt;5 mg/kg co 8 tyg. → INF s.c. 240 mg co 2 tyg. Od października 2021 r. niedobór asystentów medycznych odpowiedzialnych za rekonstytucję leku dożylnego doprowadził do globalnej propozycji przejścia na formę podskórną INF.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Terapia immunosupresyjna – 29%</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> N=360 Zmiana leczenia na INF s.c. N=282 Kontynuacja leczenia INF i.v. (brak zmiany na s.c.) N=78</p> <p><u>Leczenie INF i.v. (grupa, która zmieniła leczenie na INF s.c. vs grupa, która kontynuowała leczenie INF i.v.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardowa dawka (5 mg/kg co 8 tyg.) – 175 (62%) vs 41 (53%)</li> <li>• Niska dawka (5 mg/kg co 10-12 tyg.) – 26 (9%) vs 5 (6%)</li> <li>• Wysoka dawka (5 mg/kg co 4-6 tyg. lub &gt;5 mg/kg co 8-12 tyg.) – 67 (24%) vs 16 (21%)</li> <li>• Bardzo wysoka dawka (&gt;5 mg/kg co 6 tyg.) – 13 (5%) vs 16 (21%) – <b>IS różnica (p &lt; 0,001)</b></li> </ul> <p><u>Leczenie INF s.c.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 120 mg co 2 tyg. – N=232 (83%)</li> <li>• 240 mg co 2 tyg. – N=46 (16%)</li> <li>• 480 mg co 2 tyg. – N=1</li> </ul> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> W badaniu zaprzestano leczenia 28/282 (10%) pacjentów w grupie INF s.c. (z powodu działań niepożądanych związanych z infekcją, wymagających hospitalizacji) oraz 1/78 (1%) pacjentów w grupie INF i.v. (z powodu: nawrotu choroby – 10 pacjentów, decyzji pacjenta – 10 pacjentów, miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia – 4 pacjentów, zmiany skórne wywołane przez anty-TNF – 4 pacjentów) – istotna statystycznie różnica na niekorzyść INF s.c. (p=0,01). 27 pacjentów, którzy zaprzestali leczenia INF s.c., powróciło do INF w podaniu dożylnym.</p>	<p><b>Pacjenci z NChZJ - ChLC (71%)</b></p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli pacjenci z NChZJ, przyjmujący ambulatoryjnie INF i.v. od października 2021 r. do kwietnia 2022 r.;</li> <li>• kwalifikacja do INF s.c.: <ul style="list-style-type: none"> <li>o remisja kliniczna zdefiniowana jako brak specyficznych objawów ChLC lub WZJG (biegunka, krew w kale, ból brzucha), CRP &lt; 5 mg/l oraz ocena choroby (endoskopowa lub obrazowa) wykazująca brak oznak aktywności choroby w ciągu ostatnich 6 mies.,</li> <li>o przyjmowanie INF i.v. w dawce ≤10 mg/kg co ≥6 tygodni,</li> <li>o kwalifikacja przez gastroenterologa;</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przyjmowanie jednocześnie steroidów z powodu objawów żołądkowo-jelitowych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trwałość (persistence) leczenia,</li> <li>• nawrót NChZJ;</li> <li>• tolerancja/bezpieczeństwo leczenia;</li> <li>• skuteczności i bezpieczeństwa ponownego przejścia na INF i.v. po ≥1 dawce INF s.c.</li> </ul>

b.d. – brak danych

\*Remisję kliniczną zdefiniowano jako HBI <4 dla choroby Leśniowskiego Crohn'a i PMS <2 dla WZJG

## Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

### Badania wtórne

Wyniki dwóch przeglądów systematycznych z metaanalizą obejmujących populację pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit (ChLC lub WZJG) wskazują na utrzymanie się remisji klinicznej po 9-12 miesiącach od zmiany leczenia z INF i.v. na INF s.c. (Chetwood 2024) oraz na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie remisji klinicznej pomiędzy grupą chorych otrzymujących INF s.c. względem leczenia i.v. (Elford 2024)

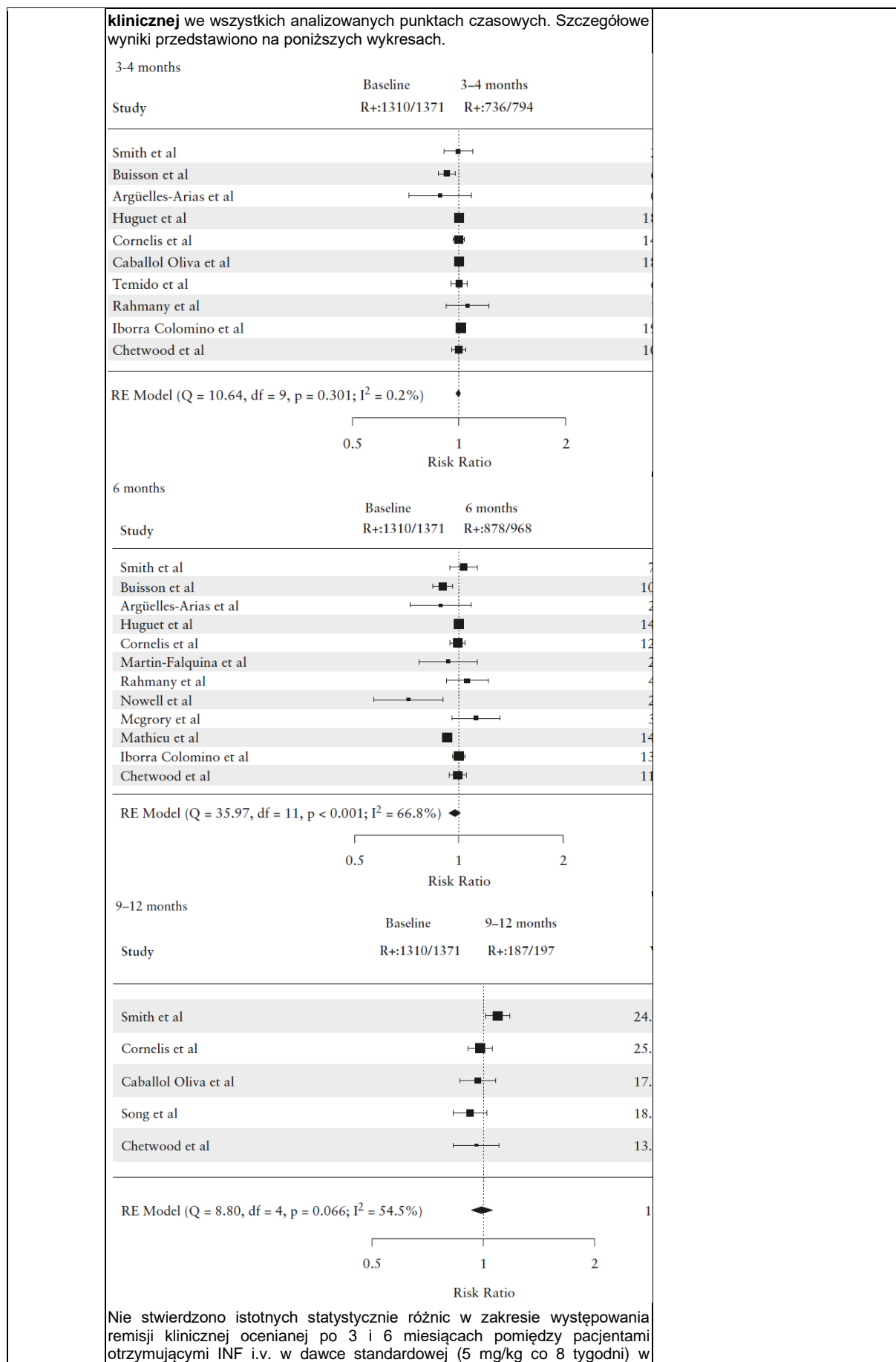
Skumulowane wyniki analizy w podgrupach pacjentów: z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz z chorobą Leśniowskiego Crohn'a są spójne z wynikami dla populacji ogólnej, wskazując na utrzymanie remisji klinicznej we wszystkich analizowanych punktach czasowych – do 12 miesięcy). (Chetwood 2024)

Wyniki PS Elford 2024 w zakresie remisji klinicznej ocenianej po 6 mies. wskazują na znamiennej statystycznie różnicę na niekorzyść infliksymabu w postaci podskórnej względem postaci dożylniej.

Należy jednak zwrócić uwagę na wysoką heterogeniczność badań pierwotnych włączonych do PS Chetwood 2024 oraz Elford 2024. Oba przeglądy charakteryzują się niską jakością wg skali AMSTAR 2. W związku z powyższym wnioskowanie w oparciu o ich wyniki obarczone jest niepewnością.

**Tabela 32. Kluczowe wyniki i wniosków autorów z badań wtórnych dodatkowo zidentyfikowanych przez analityków Agencji**

Badanie	Kluczowe wyniki	Wnioski autorów
Elford 2024	<p>W ramach połączonych kohort, 67% pacjentów miało ChLC, a 33% WZJG. Okres obserwacji wynosił od 6 do 13 miesięcy.</p> <p><b>Wyniki</b> Skumulowane wyniki wskazują, że 84% (302 z 359) pacjentów w grupie leczonej INF podawanym podskórnie i 95% (328 z 344) pacjentów w grupie leczonej INF podawanym dożylnie uzyskało remisję kliniczną. Skumulowany współczynnik ryzyka względnego (<i>pooled RR</i>) wyniósł 0,91 (95% CI: 0,77, 1,08), wskazując na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Odnotowano wysoką heterogeniczność badań (<math>I^2=89\%</math>).</p> <p><u>Remisja kliniczna oceniana po 6 mies.</u> Wyniki oceniane po 6 mies. dostępne były w 3 badaniach (Argüelles-Arias 2022, Buisson 2023, Jeffrey 2023). 81% procent (154 z 190) pacjentów z grupy leczonej INF s.c. i 98% (187 z 190) pacjentów z grupy leczonej INF i.v. uzyskało remisję kliniczną. Skumulowany spódczynnik RR wyniósł 0,84 (95% CI: 0,78, 0,89), wskazując znamiennej statystycznie różnicę na niekorzyść infliksymabu w postaci podskórnej. Nie zaobserwowano heterogeniczności badań (<math>I^2=0\%</math>).</p> <p><u>Remisja kliniczna oceniana po 12 mies.</u> Wyniki oceniane po 12 mies. dostępne były w 3 badaniach (Hong 2023, Huguet 2022, Roblin 2023). 88% (148 z 169) pacjentów z grupy INF s.c. i 92% (141 z 154) pacjentów z grupy INF i.v. uzyskało remisję kliniczną. Skumulowany współczynnik ryzyka względnego wyniósł 1,10 (95% CI: 0,67, 1,83), co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Odnotowano wysoki stopień heterogeniczności badań (<math>I^2=91\%</math>).</p>	<p>Wyniki niniejszej metaanalizy wskazują, że leki biologiczne w postaci podskórnej i dożylniej mają podobną skuteczność jako terapia podtrzymująca u pacjentów z NChZJ.</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki sugerujące podobną skuteczność dożylnego i podskórnego infliksymabu, podskórny infliksymab może być preferowany w niektórych sytuacjach klinicznych ze względu na potencjalnie niższe ryzyko immunogenności. Może to zmniejszyć zapotrzebowanie na terapię lekami immunomodulującymi, która wiąże się z indywidualnym obciążeniem i ryzykiem. W związku z tym konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia lepszego profilu immunogenności podskórnego infliksymabu, mniejszego zapotrzebowania na terapię skojarzoną z immunomodulatorem oraz poprawy wskaźników trwałości (<i>persistence</i>) leczenia INF.</p>
Chetwood 2024	<p>Na podstawie wyników metaanalizy przeprowadzonej dla <b>populacji ogólnej pacjentów z NChZJ nie stwierdzono utraty remisji klinicznej</b> po 3-4 miesiącach (RR=1,0; 95% CI: 0,98; 1,01; p=0,64], 6 miesiącach (RR=0,97; 95% CI: 0,94; 1,01; p=0,12) oraz 9-12 miesiącach (RR=0,99; 95% CI: 0,93; 1,06; p=0,82) po zmianie leczenia z INF i.v. na s.c.</p> <p><b>Skuteczność kliniczna – remisja choroby</b> Skumulowane wyniki analizy w podgrupach pacjentów: z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz z chorobą Leśniowskiego Crohn'a (w tym dla subpopulacji chorych z chorobą Crohn'a okolicy odbytu) są spójne z wynikami dla populacji ogólnej, wskazując na utrzymanie remisji</p>	<p>Zastąpienie leczenia INF stosowanym dożylnie na INF podawany podskórnie wiąże się z utrzymaniem wysokiego odsetka remisji klinicznej i niskim odsetkiem zdarzeń niepożądanych u pacjentów z IBD. Ponadto, nie ma danych które wskazywałyby na niekorzystne wyniki wśród chorych z różnymi podtypami IBD, ani wśród pacjentów stosujących eskalowane dawki NF i.v.</p>



Badanie	Kluczowe wyniki	Wnioski autorów
	<p>porównaniu z otrzymującymi dawkę eskalowaną (&gt; 5 mg/kg co 8 tygodni) przed zmianą leczenia na INF s.c. (odpowiednio dla 3 i 6 miesięcy: RR=0,98; 95% CI: 0,95; 1,01; p=0,10 i RR=1,0; 95% CI: 0,99; 1,01; p=0,48).</p> <p>Nie wykazano korzyści ze stosowania wyższej dawki INF s.c. w porównaniu do dawki standardowej dla 6 miesięcy obserwacji (RR=1,06; 95% CI: 0,71; 1,58; p=0,62).</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p>Wyniki w zakresie bezpieczeństwa INF s.c. wskazują na wystąpienie 77 zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, z których 3 zostały sklasyfikowane jako ciężkie, a 74 jako łagodne-umiarkowane. Najczęściej raportowanym AE (34 zdarzenia) były łagodne reakcje po wstrzyknięciu (ból lub rumień).</p>	

### Badania pierwotne

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że wszyscy pacjenci po zmianie leczenia z INF i.v. na s.c. utrzymują lub uzyskują remisję kliniczną w 6 mies. jak i 12 mies. (52 tyg.) okresie obserwacji (odpowiednio Ferreira 2024 oraz Iborra 2024). Dodatkowo, w badaniu Ferreira 2024 wskazano, że więcej pacjentów po zmianie leczenia na INF s.c. (względem stanu wyjściowego przed zmianą leczenia) uzyskało remisję biochemiczną, zdefiniowano jako uzyskanie wyników: OB < 20 mm/h, CRP < 5 mg/l oraz kalprotektyna w kale <150 µg/g. W badaniu Bothorel 2024 odnotowano wyższy odsetek pacjentów z nawrotem choroby, w grupie INF s.c. w porównaniu do grupy INF i.v. (6% vs 1%) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 59 tyg., jednak różnica nie była istotna statystycznie. Ponadto, zaobserwowano trend wskazujący na wyższe odsetki pacjentów z nawrotem choroby u pacjentów przyjmujących wyjściowo wyższe dawki INF i.v. (bardzo wysoka vs wysoka vs standardowa dawka: 15% vs 9% vs 5%), jednak różnice nie są znamienne statystycznie.

Wyniki badań obserwacyjnych (Ferreira 2024, Iborra 2024) potwierdzają wyniki RCT, wskazując na istotnie statystycznie wyższe stężenie INF w surowicy (µg/ml) u chorych leczonych INF s.c. względem INF i.v. (p<0,0001).

W ramach biomarkerów stanu zapalnego (CRP, kalprotektyna w kale) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy leczeniem INF i.v. a INF s.c. Natomiast w badaniu Iborra 2024 wskazano na istotną statystycznie różnicę w CRP u pacjentów leczonych INF s.c. analizując wyjściowe dawki INF i.v. – dawka standardowa vs eskalowana: mediana – 0,4 vs 1,1 (p<0,001).

Analiza bezpieczeństwa w badaniach obserwacyjnych wykazała niewielki odsetek zdarzeń niepożądanych (AE) odnotowany u pacjentów po zmianie leczenia na INF s.c. (Ferreira 2024 – 4,9%, Iborra 2024 – 8,6%). Natomiast w badaniu Bothorel 2024 zaobserwowano istotnie więcej AEs w grupie INF s.c. niż w grupie INF i.v. (10% vs 3%, p=0,03), przy czym większość z AEs w grupie INF s.c. stanowiły skórne AEs (59% pacjentów), z czego u 6 pacjentów były związane z reakcją w miejscu wstrzyknięcia, a u 11 pacjentów ze zmianami skórnymi wywołanymi przez anty-TNF.

**Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych dodatkowo zidentyfikowanych przez analityków Agencji**

Punkt końcowy	Badanie	OB	Mediana		n/N (%)		p
			INF i.v.^	INF s.c.^	INF i.v.^	INF s.c.^	
<b>Odpowiedź / remisja / nawrót</b>							
<b>Remisja biochemiczna</b>	Ferreira 2024*	6 mies.	-	-	14/41 (34,1)	20/41 (48,8)	0,08
<b>Remisja kliniczna</b>	Ferreira 2024	6 mies.	-	-	41/41 (100)	41/41 (100)	-
	Iborra 2024	52 tyg.	-	-	220/220 (100)	220/220 (100)	-
<b>Nawrót choroby**</b>	Bothorel 2024	mediana 59 tyg.	-	-	1/78 (1)	17/282 (6) wyjściowo INF i.v.: bardzo wysoka, wysoka vs standardowa dawka: 15%, 9% vs 5% (p=0,27)	0,14

Punkt końcowy	Badanie	OB	Mediana		n/N (%)		p
			INF i.v.^	INF s.c.^	INF i.v.^	INF s.c.^	
<b>Stężenie infliksymbabu</b>							
Stężenie INF w surowicy (µg/ml)	Ferreira 2024	6 mies.	Średnia ± SD: 9,1 ± 5,5	Średnia ± SD: 17,3 ± 6,6 wyjściowo INF i.v. 5 mg/kg vs 10 mg/kg: 19,3 ± 6,4 vs 14,2 ± 5,8 (p=0,014)	-	-	<0,001
Minimalne stężenie INF w surowicy przed podaniem kolejnej dawki leku - <i>influximab trough level</i> (µg/ml)	Iborra 2024	12 tyg.	5,25 (2,7-8,4)	15,1 (10,1-20)	-	-	<0,0001
		24 tyg.		14,1 (10,8-21)			<0,0001
		52 tyg.		15,4 (10,9-20)			<0,0001
	Iborra 2024	52 tyg.	-	Mediana (IQR) INF i.v. dawka standardowa vs eskalowana: 16,1 (11,1-20,4) vs 13,4 (10-18,2); p=0,091	-	-	-
Terapeutyczne stężenie INF w surowicy (>5 µg/ml)	Ferreira 2024	6 mies.	-	-	31/41 (75,6)	41/41 (100)	<0,001
<b>Biomarkery stanu zapalnego</b>							
CRP (mg/l)	Ferreira 2024	6 mies.	0,8	1,6 leczeni wyjściowo INF i.v. 5 mg/kg vs 10 mg/kg (p=0,238)	-	-	0,246
	Iborra 2024	52 tyg.	-	Mediana (IQR) leczeni wyjściowo INF i.v. dawką standardową vs eskalowaną: 0,4 (0,4-0,9) vs 1,1 (0,5-3,7) (<0,001)	-	-	-
Prawidłowe stężenie CRP (<5 mg/L)	Iborra 2024	12 tyg.	-	-	85%	88%	-
		24 tyg.				85%	-
		52 tyg.				88%	-
Kalprotektyna w kale (µg/g)	Ferreira 2024	6 mies.	60	85 leczeni wyjściowo INF i.v. 5 mg/kg vs 10 mg/kg (p=0,087)	-	-	0,639
	Iborra 2024	52 tyg.	-	Mediana (IQR) leczeni standardową dawką INF i.v. vs dawką eskalowaną: 69 (30-164) vs 59 (34-296); p=0,9	-	-	-
Prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale (<250 µg/g)	Iborra 2024	12 tyg.	-	-	70%	76%	-
		24 tyg.				70%	-
		52 tyg.				76%	-
<b>Bezpieczeństwo</b>							
Zdarzenia niepożądane (AE)	Ferreira 2024	6 mies.	-	-	-	2/41 (4,9)	-



Punkt końcowy	Badanie	OB	Mediana		n/N (%)		p
			INF i.v. <sup>^</sup>	INF s.c. <sup>^</sup>	INF i.v. <sup>^</sup>	INF s.c. <sup>^</sup>	
	Iborra 2024	52 tyg.	-	-	-	19/220 (8,6)	-
	Bothorel 2024	mediana 59 tyg.	-	-	2/78 (3)	29/282 (10) <sup>#</sup>	<b>0,03</b>
<b>Zdarzenia niepożądane (AE) prowadzące do zaprzestania leczenia</b>	Bothorel 2024	mediana 59 tyg.	-	-	1/78 (2)	8/282 (3)	>0,9

\*Remisję biochemiczną zdefiniowano jako uzyskanie: OB < 20 mm/h, CRP < 5 mg/l, kalprotektyna w kale <150 µg/g.

\*\*Nawrót zdefiniowano jako ponowne pojawienie się objawów NChZJ w połączeniu z obiektywnymi objawami stanu zapalnego (CRP > 5 mg/l i/lub morfologiczne lub endoskopowe objawy stanu zapalnego), prowadzące do optymalizacji leczenia, zmiany terapii lub zmiany terapii biologicznej, hospitalizacji lub operacji związanej z NChZJ.

<sup>^</sup>W badaniach Ferreira 2024 oraz Iborra 2024 porównywano wyniki tych samych pacjentów przed zmianą leczenia na INF s.c. oraz po zmianie na INF s.c.; w badaniu Bothorel 2024 porównywano pacjentów po zmianie leczenia na INF s.c. oraz grupę kontrolną, która kontynuowała leczenie INF i.v. (brak zmiany na INF s.c.).

<sup>#</sup>Większość zdarzeń niepożądanych stanowiło skórne AEs (59% pacjentów), z czego u 6 pacjentów były związane z reakcją w miejscu wstrzyknięcia, a u 11 pacjentów ze zmianami skórnymi wywołanymi przez anty-TNF.

#### Należy podkreślić kluczowe ograniczenia zidentyfikowanych badań:

- wtórne:
  - niska jakość przeglądów systematycznych wg AMSTAR-2;
  - oba przeglądy systematyczne (Elford 2024, Chetwood 2024) charakteryzowały się znaczącą wysoką heterogenicznością metodyczną,
  - w ramach badania Chetwood 2024 dokonano kumulacji wyników badań o różnej metodycie – RCT oraz obserwacyjne: prospektywne i retrospektywne (brak uzasadnienia sposobu syntezy badań pierwotnych);
  - większość z analizowanych badań pierwotnych w ramach przeglądów systematycznych to planowe badania zamiany leczenia (*switch*) z postaci dożylniej na podskórną, a nie prospektywne badania umożliwiające bezpośrednie porównanie pomiędzy leczeniem w postaci dożylniej i podskórnej;
- pierwotne:
  - retrospektywny charakter badań obserwacyjnych;
  - niewielka liczebność próby (N=41) oraz stosunkowo krótki okres obserwacji (6 mies.) w badaniu Ferreira 2024;
  - w badaniach Ferreira 2024 oraz Iborra 2024 brak grup kontrolnych - porównywano wyniki tych samych pacjentów przed zmianą leczenia na INF s.c. oraz po zmianie na INF s.c.;
  - większość wyników przedstawiono łącznie bez względu na zastosowane wyjściowo dawki INF i.v.;
  - ograniczona możliwość ekstrakcji danych z badań ze względu na wyłącznie graficzną prezentację danych dla niektórych punktów końcowych.

## **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla infliksymbabu (INF) wg ChPL Remisma**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych dotyczących infliksymbabu najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymbab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymbabu należały reaktywacja HBV, zastoinowa niewydolność serca (ang. *congestive heart failure*, CHF), ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, sarkoidoza/ reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Profil bezpieczeństwa podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima od pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (określony u 168 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymbab podskórnie i 175 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymbab dożylnie), aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna (określony u 59 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymbab podskórnie i u 38 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymbab dożylnie) i aktywnym wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy (określony u 38 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymbab podskórnie i 40 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymbab dożylnie) u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa dożylnej postaci produktu leczniczego.

### Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniżej podsumowano działania niepożądane zebrane z danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania zostały określone jako bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 34. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych Remsima (infliksymbab) wg ChPL**

Kategoria	Działania niepożądane	Częstość występowania
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem <i>herpes</i> , COVID-19*)	Bardzo często
	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień)	Często
	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci)	Niezbyt często
	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.	Rzadko
	Zakażenie z przełamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na INF)*.	Częstość nieznana
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	Chłoniak, chłoniak niezziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy	Rzadko
	HSCTL (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn z ChLC i WZJG), rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Często
	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza	Niezbyt często

Kategoria	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na INF), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	Często
	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą	Niezbyt często
	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Dyslipidemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność	Często
	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość	Niezbyt często
	Apatia	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja	Często
	Napad padaczkowy, neuropatia	Niezbyt często
	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 wieloogniskowa neuropatia ruchowa)	Rzadko
	Incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją	Częstość nieznana
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie spojówek	Często
	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień	Niezbyt często
	Wewnętrzne zapalenie oka	Rzadko
	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w czasie 2 godzin po infuzji	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatania serca	Często
	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia	Niezbyt często
	Sinica, wysięk osierdziowy	Rzadko
	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy	Często
	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki	Niezbyt często
	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń	Rzadko
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok	Bardzo często
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa	Często
	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy	Niezbyt często
	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, nudności	Bardzo często
	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie	Często
	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg	Niezbyt często

Kategoria	Działania niepożądane	Częstość występowania
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często
	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego	Niezbyt często
	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką	Rzadko
	Niewydolność wątroby	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie	Często
	Wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry	Niezbyt często
	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyraczność, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, ostra uogólniona osutka krostkowa, reakcje liszajowate	Rzadko
	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców	Często
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Zakażenie układu moczowego	Często
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	Niezbyt często
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Zapalenie pochwy	Niezbyt często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Reakcje związane z infuzją, ból	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk	Często
	Zaburzenia procesów gojenia	Niezbyt często
	Zmiany ziarniniakowe	Rzadko
<b>Badania diagnostyczne</b>	Dodatnie autoprzeciwciała	Niezbyt często
	Nieprawidłowy układ dopełniacza	Rzadko

\* podczas stosowania produktu Remsima podawanego podskórnie zgłaszano przypadki zakażenia COVID-19;

\*\* w tym gruźlica bydłęca (rozsiane zakażenie BCG)

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Reakcja układowa na wstrzyknięcie/lokalna reakcja w miejscu wstrzyknięcia/nadwrażliwość

Stosowanie infliksymbabu może być związane z wystąpieniem reakcji układowych na wstrzyknięcie, wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego

Ostre reakcje, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po podaniu infliksymbabu. W przypadku wystąpienia ostrych reakcji, konieczna jest natychmiastowa pomoc medyczną. Z tego powodu dożylna podawanie leku powinno odbywać się w miejscach, w których dostępny jest zestaw reanimacyjny. W celu zapobiegania łagodnym i przemijającym reakcjom, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol.

Lokalne reakcje w miejscu wstrzyknięcia o charakterze na ogół łagodnym do umiarkowanego obejmują reakcje ograniczone do miejsca wstrzyknięcia, tj: rumień, ból, świąd, opuchnięcie, stwardnienie, zasinienie, krwaki, obrzęk, chłód, parestezję, krwotok, podrażnienie, wysypkę, owrzodzenie, pokrzywkę, pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia i utworzenie się strupa. Większość wymienionych reakcji występuje natychmiast lub w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu podskórnym i ustępuje samoistnie bez stosowania leczenia.

Podczas leczenia infliksymbabem mogą również wystąpić reakcje nadwrażliwości typu późnego - ryzyko ich wystąpienia zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami infliksymbabu.

- Zakażenia

Pacjenci powinni być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia infliksymbabem. Eliminacja infliksymbabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie infliksymbabem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie infliksymbabu. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

- Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu infliksymbabu do obrotu obserwowano przypadki żółtaczki i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu.

- Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry

W badaniach klinicznych jednoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF $\alpha$  - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Z tego względu nie zaleca się kojarzenia infliksymbabu z anakinrą.

- Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania infliksymbabu w skojarzeniu z abataceptem.

- Równoczesne podawanie innych leków biologicznych

Dane dotyczące podawania infliksymbabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych chorób, jakie leczy się infliksymbabem, są niewystarczające. Nie zaleca się podawania infliksymbabu równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

- Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymbab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anty-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia infliksymbabem. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia infliksymbabem.

- Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych infliksymbabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymbabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

- Niewydolność serca

Infliksymbab należy ostrożnie podawać pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności

serca lub nasilania się istniejących (patrz punkty 4.3 i 4.8) nie wolno kontynuować leczenia infliksymbabem.

- Reakcje hematologiczne

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymbab, obserwowano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia infliksymbabem.

- Inne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymbabu u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymbabu.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

### Wpływ na płodność, ciążę i laktację

- Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia infliksymbabem.

- Ciąża

Umiarkowana liczba prospektywnie rejestrowanych ciąż, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu w czasie których zastosowano infliksymbab, w tym około 1100 ciąż, w czasie których stosowano infliksymbab w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

- Karmienie piersią

Ograniczone dane z opublikowanej literatury wskazują, że infliksymbab był wykrywany w niewielkich ilościach w mleku ludzkim w stężeniach do 5% stężenia w surowicy u matki. Infliksymbab był także wykrywany w surowicy u niemowlęcia po ekspozycji na infliksymbab podczas karmienia piersią. Chociaż przewiduje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowlęcia karmionego piersią będzie niska, ponieważ infliksymbab jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymbab, chyba że stężenia infliksymbabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne. Można rozważyć stosowanie infliksymbabu podczas karmienia piersią.

- Płodność

Niepełne wyniki badań przedklinicznych nie pozwalają określić wpływu infliksymbabu na płodność i funkcje rozrodcze.

### Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Remsima przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA.

W bazie ADRReports (EMA) odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymbabu (w AKL Wnioskodawcy dane aktualne na dzień 7.02.2024 r.; aktualizacja w ramach AWA – dane aktualne na dzień 15.12.2024 r.) Należy podkreślić, że dane gromadzone w ww. bazie nie dotyczą zdarzeń o udowodnionym związku przyczynowo-skutkowym z lekiem, w związku z czym mają charakter zdarzeń niepożądanych.

W bazie ADRReports zidentyfikowano łącznie 137 539 przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych infliksymbabem. Zidentyfikowane przypadki występowały najczęściej w ramach kategorii:

zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (47 204), a następnie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (44 159).

**Tabela 35. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych u leczonych INF (baza ADRReports)**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	35 870 / 800*
Zaburzenia żołądka i jelit	30 888 / 938*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	22 157 / 1 157*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>47 204 / 1 745*</b>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	44 159 / 1 307*

\*Liczba zdarzeń niepożądanych odnotowanych dla produktu leczniczego Remsima

Źródło: baza ADRReports (<https://www.adrreports.eu/>), data dostępu: 15.12.2024

Dodatkowo Analitycy Agencji zidentyfikowali na stronach internetowych EMA komunikat skierowany do przedstawicieli zawodów medycznych z dnia 7 marca 2022 r. dotyczący stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u niemowląt narażonych na produkt leczniczy w okresie życia płodowego lub podczas karmienia piersią.<sup>18</sup> Powyższe ostrzeżenie zostało ujęte w ChPL.

W bazie FDA FAERS (ostatnie opublikowane dane z 30 września) zidentyfikowano łącznie ok. 198 tys. przypadków dla substancji czynnej infliksymbab. Zidentyfikowane przypadki występowały najczęściej w ramach kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (80 639), a następnie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (66 275).

**Tabela 36. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków AEs u leczonych INF (baza FAERS)**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>80 639</b>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	66 275
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	56 678
Zaburzenia żołądka i jelit	56 243
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	45 320

Źródło: FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard, data dostępu: 23.12.2024

Ponadto, przeprowadzono analizę dokumentu FDA<sup>19</sup>, która wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem infliksymbabu w postaci podskórnej są zgodne z opisanymi szczegółowo w ChPL i obejmują: ciężkie zakażenia, w tym zakażenia grzybicze; nowotwory; wznowę wirusowego zapalenia wątroby typu B; hepatotoksyczność; zastoinową niewydolność serca; reakcje hematologiczne; nadwrażliwość oraz inne reakcje związane z drogą podania; reakcje neurologiczne; ryzyko zakażenia przy jednoczesnym stosowaniu innych leków biologicznych; ryzyko addytywnego działania immunosupresyjnego z innymi lekami biologicznymi; autoimmunogenność; szczepienia i stosowanie żywych szczepionek lub terapeutycznych czynników zakaźnych (ang. *Therapeutic Infectious Agents*).

W dokumencie FDA 2023 wskazano, że do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ( $\geq 3\%$ ) należą: zachorowania na COVID-19, niedokrwistość, bóle stawów, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i ból brzucha u chorych z WZJG oraz zachorowania na COVID-19, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, biegunka, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, bóle stawów, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, nadciśnienie tętnicze, zakażenie dróg moczowych, neutropenia, zawroty głowy i leukopenia u chorych z ChLC.

<sup>18</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-infliximab-remicade-flixabi-inflectra-remisima-and-zessly-use-live-vaccines-infants-exposed-utero-or-during-breastfeeding\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-infliximab-remicade-flixabi-inflectra-remisima-and-zessly-use-live-vaccines-infants-exposed-utero-or-during-breastfeeding_en.pdf) (data dostępu: 17.12.2024 r.)

<sup>19</sup> FDA, Highlights Of Prescribing Information Zymfentra®, Revised: 10/2023, 1-55

**Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO**

W bazie VigiAccess (WHO) odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu (w AKL Wnioskodawcy dane aktualne na dzień 14.01.2024 r.; aktualizacja w ramach AWA – dane aktualne na dzień 17.12.2024 r.). Należy podkreślić, że dane gromadzone w ww. bazach nie dotyczą zdarzeń o udowodnionym związku przyczynowo-skutkowym z lekiem, w związku z czym mają charakter zdarzeń niepożądanych. Zidentyfikowano łącznie 204 228 przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych infliksymabem. Zidentyfikowane przypadki występowały najczęściej w ramach kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (61 620), a następnie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (48 410).

**Tabela 37. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków AEs w bazie WHO u leczonych INF**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	48 410
Zaburzenia żołądka i jelit	42 119
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	28 136
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>61 620</b>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	42 960

Źródło: baza VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/>), data dostępu: 17.12.2024 r.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce infliksymabu (Remsima) w postaci podskórnej stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycę plackowatą i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie 2-letnim dla porównania infliksymab podskórny (INF s.c.) vs. infliksymab dożylny (INF i.v.). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną).

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględniono koszty leków i ich podania oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Pozostałe koszty uznano za nieróżniące.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy [zł]

Kategoria	INF s.c.	INF i.v.	Inkrementalnie
<b>ChLC</b>			
Całkowity koszt leczenia			7 289,34
Koszt INF s.c.			
Koszt INF i.v.			
Koszt podania leków			
CZN Remsima s.c. zgodna z art. 13			
<b>RZS</b>			
Całkowity koszt leczenia			11 505,94
Koszt INF s.c.			
Koszt INF i.v.			
Koszt podania leków			
CZN Remsima s.c. zgodna z art. 13			
<b>ŁZS</b>			
Całkowity koszt leczenia			10 187,72
Koszt INF s.c.			
Koszt INF i.v.			
Koszt podania leków			
CZN Remsima s.c. zgodna z art. 13			
<b>ZZSK</b>			
Całkowity koszt leczenia			9 467,06
Koszt INF s.c.			
Koszt INF i.v.			
Koszt podania leków			
CZN Remsima s.c. zgodna z art. 13			
<b>ŁP</b>			
Całkowity koszt leczenia			8 509,11
Koszt INF s.c.			
Koszt INF i.v.			
Koszt podania leków			
CZN Remsima s.c. zgodna z art. 13			
<b>WZJG</b>			
Całkowity koszt leczenia			2 387,14
Koszt INF s.c.			
Koszt INF i.v.			
Koszt podania leków			
CZN Remsima s.c. zgodna z art. 13			

Stosowanie INF s.c. w miejsce INF i.v. jest droższe o 7,29 tys. zł we wskazaniu ChLC, o 11,51 tys. zł we wskazaniu RZS, droższe o 10,19 tys. zł we wskazaniu ŁZS, droższe o 9,47 tys. zł we wskazaniu ZZSK, droższe o 8,51 tys. zł we wskazaniu ŁP oraz droższe o 2,39 tys. zł we wskazaniu WZJG.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Ceny zgodne z art. 13 dla każdego ocenianego wskazania zaprezentowano w rozdziale 5.2.1. Najniższa oszacowana CZN Remsima s.c. zgodna z art. 13 wynosi [redacted] – jest to CZN, przy której warunek określony w art. 13 UoR jest spełniony dla każdego z ocenianych wskazań.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.



## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przedstawiono minimalizację kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	2-letni w analizie podstawowej
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, wybór komparatorów, założenia i struktura modelu prawidłowe. Model czytelny i uporządkowany. Działanie makr prawidłowe.

Jako podstawowe ograniczenie analizy wnioskodawca wskazuje przyjętą technikę analityczną, tj. analizę minimalizacji kosztów. Założenie o jednakowej skuteczności i bezpieczeństwie INF s.c. w porównaniu z INF i.v. przyjęto na podstawie badań RCT dot. ChLC, WZJG i RZS, w których nie wykazano istotnych statycznie i klinicznie różnic.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

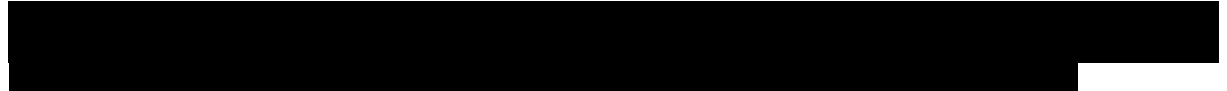
### 5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych dot. oceny INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w warunkach polskich. Odnalezione analizy CMA dotyczyły innych krajów. Wnioskodawca nie odnalazł badań długoterminowych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej. Wnioskodawca zwraca jednak uwagę na podobne założenia w innych odnalezionych CMA.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Remsima (infliksymab) w postaci podskórnej w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycą plackowatą i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przyjmując, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od 2025 roku. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących ze: Statystyk NFZ, Sprawozdań z działalności NFZ oraz publikacji Gecse 2014, Melesse 2017, Naegeli 2021.

##### Udziały

Tabela 40.

### Koszty

W analizie wpływu na budżet koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia) wyznaczono na podstawie: kosztów leków, kosztów związanych z przepisaniem i podaniem leków oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

**Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wszystkich wnioskowanych wskazań łącznie – oszacowania wnioskodawcy [zł]**

Wariant	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Minimalny</b>	32 597 428,98	57 934 720,60
<b>Prawdopodobny</b>	37 201 341,43	67 357 967,65
<b>Maksymalny</b>	40 096 231,57	73 909 469,62
<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Minimalny</b>	35 281 415,55	59 426 325,42
<b>Prawdopodobny</b>	40 250 218,58	69 570 857,75
<b>Maksymalny</b>	43 379 608,33	76 863 276,49
<b>Koszty leku INF s.c.</b>		
<b>Minimalny</b>	13 180 711,62	33 870 246,38
<b>Prawdopodobny</b>	14 963 931,60	39 404 473,54
<b>Maksymalny</b>	16 113 159,66	43 383 213,96
<b>Koszty inkrementalne</b>		
<b>Minimalny</b>	<b>2 683 986,57</b>	<b>1 491 604,82</b>
<b>Prawdopodobny</b>	<b>3 048 877,14</b>	<b>2 212 890,10</b>
<b>Maksymalny</b>	<b>3 283 376,77</b>	<b>2 953 806,87</b>

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima w podaniu podskórnym spowoduje wzrost wydatków NFZ o 3,05 mln zł w I roku i o 2,21 mln w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Remsima wynosi 14,96 mln zł w I roku 39,40 mln zł w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym.

Wzrost wydatków wynikać będzie m.in. z różnic w cenie leków oraz w częstotliwości podawania infliksymbabu w postaci podskórnej w porównaniu do infliksymbabu w postaci dożylniej.

**Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet dla ChLC – oszacowania wnioskodawcy [zł]**

Wariant	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Minimalny</b>	19 869 739,68	35 460 162,45
<b>Prawdopodobny</b>	22 676 051,25	41 224 729,74
<b>Maksymalny</b>	24 440 629,48	45 231 167,39
<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Minimalny</b>	21 540 893,00	37 952 291,81
<b>Prawdopodobny</b>	24 579 236,01	44 476 582,92
<b>Maksymalny</b>	26 491 138,30	49 167 687,90
<b>Koszty leku INF s.c.</b>		
<b>Minimalny</b>	7 534 882,90	19 175 071,89
<b>Prawdopodobny</b>	8 554 278,08	22 313 442,61
<b>Maksymalny</b>	9 211 245,55	24 571 607,75
<b>Koszty inkrementalne</b>		
<b>Minimalny</b>	<b>1 671 153,32</b>	<b>2 492 129,37</b>
<b>Prawdopodobny</b>	<b>1 903 184,76</b>	<b>3 251 853,19</b>
<b>Maksymalny</b>	<b>2 050 508,82</b>	<b>3 936 520,51</b>

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima w podaniu podskórnym w populacji pacjentów z ChLC spowoduje wzrost wydatków NFZ o 1,90 mln zł w I roku i o 3,25 mln zł w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Remsima wynosi 8,55 mln zł w I roku 22,31 mln zł w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym.



**Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet dla RZS – oszacowania wnioskodawcy [zł]**

Wariant	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Minimalny</b>	482 841,58	832 259,13
<b>Prawdopodobny</b>	551 035,92	968 182,84
<b>Maksymalny</b>	593 915,78	1 062 926,61
<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Minimalny</b>	709 743,37	985 296,07
<b>Prawdopodobny</b>	806 626,07	1 165 961,85
<b>Maksymalny</b>	868 743,01	1 302 478,36
<b>Koszty leku INF s.c.</b>		
<b>Minimalny</b>	602 803,52	913 158,20
<b>Prawdopodobny</b>	684 356,88	1 080 234,26
<b>Maksymalny</b>	736 915,40	1 206 756,69
<b>Koszty inkrementalne</b>		
<b>Minimalny</b>	<b>226 901,80</b>	<b>153 036,94</b>
<b>Prawdopodobny</b>	<b>255 590,15</b>	<b>197 779,01</b>
<b>Maksymalny</b>	<b>274 827,22</b>	<b>239 551,75</b>

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima w podaniu podskórnym w populacji z RZS spowoduje wzrost wydatków NFZ o 0,26 mln zł w I roku i o 0,20 mln w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Remsima wynosi 0,68 mln zł w I roku 1,08 mln zł w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym.

**Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet dla ŁZS – oszacowania wnioskodawcy [zł]**

Wariant	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Minimalny</b>	516 280,65	835 697,60
<b>Prawdopodobny</b>	589 197,78	973 379,79
<b>Maksymalny</b>	635 047,28	1 069 871,71
<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Minimalny</b>	692 043,16	960 890,82
<b>Prawdopodobny</b>	786 590,85	1 136 459,98
<b>Maksymalny</b>	847 180,73	1 268 919,64
<b>Koszty leku INF s.c.</b>		
<b>Minimalny</b>	578 791,94	889 601,55
<b>Prawdopodobny</b>	657 096,77	1 051 756,49
<b>Maksymalny</b>	707 561,72	1 174 356,68
<b>Koszty inkrementalne</b>		
<b>Minimalny</b>	<b>175 762,51</b>	<b>125 193,22</b>
<b>Prawdopodobny</b>	<b>197 393,07</b>	<b>163 080,19</b>
<b>Maksymalny</b>	<b>212 133,46</b>	<b>199 047,94</b>

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima w podaniu podskórnym w populacji z ŁZS spowoduje wzrost wydatków NFZ o 0,20 mln zł w I roku i o 0,16 mln zł w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Remsima wynosi 0,66 mln zł w I roku 1,05 mln zł w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym.

**Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet dla ZZSK – oszacowania wnioskodawcy [zł]**

Wariant	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Minimalny</b>	1 317 525,35	2 111 540,19
<b>Prawdopodobny</b>	1 503 606,63	2 459 915,71
<b>Maksymalny</b>	1 620 612,52	2 704 282,93
<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Minimalny</b>	1 593 291,97	2 226 304,62
<b>Prawdopodobny</b>	1 811 199,21	2 631 220,70
<b>Maksymalny</b>	1 950 757,94	2 936 026,62
<b>Koszty leku INF s.c.</b>		
<b>Minimalny</b>	1 307 290,81	2 047 350,45
<b>Prawdopodobny</b>	1 484 154,34	2 418 749,93
<b>Maksymalny</b>	1 598 137,20	2 698 978,78
<b>Koszty inkrementalne</b>		
<b>Minimalny</b>	<b>275 766,62</b>	<b>114 764,42</b>
<b>Prawdopodobny</b>	<b>307 592,58</b>	<b>171 304,99</b>
<b>Maksymalny</b>	<b>330 145,41</b>	<b>231 743,69</b>

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima w podaniu podskórnym w populacji z ZZSK spowoduje wzrost wydatków NFZ o 0,31 mln zł w I roku i o 0,17 mln zł w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Remsima wynosi 1,48 mln zł w I roku 2,41 mln zł w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym.

**Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet dla ŁP – oszacowania wnioskodawcy [zł]**

Wariant	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Minimalny</b>	465 419,92	619 883,57
<b>Prawdopodobny</b>	531 153,72	725 149,17
<b>Maksymalny</b>	572 486,41	800 280,75
<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Minimalny</b>	589 300,71	701 445,42
<b>Prawdopodobny</b>	669 857,62	834 320,39
<b>Maksymalny</b>	721 464,69	936 102,44
<b>Koszty leku INF s.c.</b>		
<b>Minimalny</b>	487 808,69	651 591,53
<b>Prawdopodobny</b>	553 804,38	774 975,21
<b>Maksymalny</b>	596 336,49	869 743,88
<b>Koszty inkrementalne</b>		
<b>Minimalny</b>	<b>123 880,78</b>	<b>81 561,85</b>
<b>Prawdopodobny</b>	<b>138 703,90</b>	<b>109 171,22</b>
<b>Maksymalny</b>	<b>148 978,28</b>	<b>135 821,69</b>

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima w podaniu podskórnym w populacji z RZS spowoduje wzrost wydatków NFZ o 0,14 mln zł w I roku i o 0,11 mln zł w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Remsima wynosi 0,55 mln zł w I roku 0,77 mln zł w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym.

**Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet dla WZJG – oszacowania wnioskodawcy [zł]**

Wariant	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Minimalny</b>	9 945 621,79	18 075 177,65
<b>Prawdopodobny</b>	11 350 296,14	21 006 610,41
<b>Maksymalny</b>	12 233 540,10	23 040 940,24
<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Minimalny</b>	10 156 143,34	16 600 096,68
<b>Prawdopodobny</b>	11 596 708,82	19 326 311,91
<b>Maksymalny</b>	12 500 323,67	21 252 061,52
<b>Koszty leku INF s.c.</b>		
<b>Minimalny</b>	2 669 133,75	10 193 472,75
<b>Prawdopodobny</b>	3 030 241,16	11 765 315,04
<b>Maksymalny</b>	3 262 963,30	12 861 770,18
<b>Koszty inkrementalne</b>		
<b>Minimalny</b>	<b>210 521,55</b>	<b>-1 475 080,98</b>
<b>Prawdopodobny</b>	<b>246 412,68</b>	<b>-1 680 298,50</b>
<b>Maksymalny</b>	<b>266 783,57</b>	<b>-1 788 878,71</b>

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima w podaniu podskórnym w populacji z WZJG spowoduje wzrost wydatków NFZ o 0,25 mln zł w I roku i spadek o 1,68 mln zł w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Remsima wynosi 3,03 mln zł w I roku 11,76 mln zł w II roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora w scenariuszu nowym określono na podstawie „prognoz Wnioskodawcy”. Brak szerszego uzasadnienia dla przyjętych procentowych wartości przejęcia rynku dla poszczególnych wskazań.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz.

#### Ograniczenia analizy



Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora w scenariuszu nowym określono na podstawie „prognoz Wnioskodawcy”. W analizie nie przedstawiono szerszego uzasadnienia dla przyjętych procentowych wartości przejęcia rynku dla poszczególnych wskazań.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.



Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla oszacowań analizy wpływu na budżet, w którym uwzględniono wszystkie wnioskowane wskazania.



Tabela 50.

**Tabela 51.** [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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**Tabela 52.** [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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**Tabela 53.** [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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



**Tabela 54.** [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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**Tabela 55.** [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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**Tabela 56.** [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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.



## 7. Uwagi do zapisów programów lekowych

Nie zgłoszono żadnych uwag do treści propozycji programów lekowych **B.33 (RZS)**, **B.35 (ŁZS)**, **B.36 (ZZSK)** oraz **B.47 (ŁP)**.

Jednak w toku prac analitycznych otrzymano **propozycje zmian administracyjnych w programach lekowych dot. leczenia ChLC (PL B.32) oraz WZJG (PL B.55)** przekazanych MZ przez Konsultanta Krajowego w dz. gastroenterologii – prof. Jarosława Reguły. Konsultant w swoich propozycjach sygnalizuje zasadność zmiany lub doprecyzowania pewnych kwestii, mianowicie:

- dodanie zapisu, że dawkowanie poszczególnych produktów leczniczych w ramach **PL B.32 i B.55** (w tym INF) powinno być zgodne nie tylko z ChPL, ale i rekomendacjami European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) lub Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E);
- złagodzenie kryteriów kwalifikacji do **PL B.55** tj. kwalifikowanie pacjentów z niedostateczną odpowiedzią / utratą odpowiedzi / nietolerancją na leczenie lub przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami **lub** 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) (z *przyp. analityka: wcześniejsze kryteria dotyczyły pacjentów po leczeniu kortykosteroidami i 6-MP lub AZA*);
- dodanie zapisów w PL B.55, w zakresie monitorowania leczenia:
  - tofacytynibem do pkt 2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 8 tygodniu: „z możliwością ostatecznej oceny po 16 tygodniu” od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo;
  - filgotynibem do pkt 2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 10 tygodniu: „z możliwością ostatecznej oceny po 22 tygodniu”, od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo;
  - upadacytynibem do pkt 2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 8 tygodniu od podania pierwszej dawki: „z możliwością ostatecznej oceny po 16 tygodniu”, na podstawie pełnej oceny w skali Mayo;
  - mirikizumabem do pkt 2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 12 tygodniu: „z możliwością ostatecznej oceny po 24 tygodniu”, od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo;
- usunięcie fragmentu zapisu w **PL B.55**, w zakresie monitorowania skuteczności leczenia dot. wyniku w skali endoskopowej Mayo: „odpowieź na leczenie rozumiana jako spadek w całkowitej skali Mayo o co najmniej 3 pkt, w tym o co najmniej 1 punkt w endoskopowej skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI – ocena na koniec okresu indukcji”.

W dniu 4.02.2025 r. Agencja otrzymała **dotychczasową opinię prof. Reguły** w zakresie ww. zmian w treści PL B.32 oraz B.55. Podsumowanie ww. opinii adekwatnie do proponowanych zmian przedstawia tabel poniżej. Natomiast dodatkowe uwagi analityków Agencji w ww. zakresie znajdują się w komentarzach analitycznych poniżej.

**Tabela 57. Podsumowanie opinii KK w dz. gastroenterologii (prof. Reguły) w zakresie proponowanych zmian w PL B.32 i B.55**

Proponowana zmiana w treści PL	Podsumowanie opinii
Dodanie zapisu dot. dawkowania produktów leczniczych zgodnie nie tylko z ChPL, ale i z wytycznymi ECCO i PTG-E w PL B.32 i B.55	<p>Ekspert podkreśla, że dodanie tego zapisu ma znaczenie dla większej elastyczności w dawkowaniu niektórych leków oraz możliwości stosowania leków biologicznych u kobiet w ciąży. W szczególności w programie dot. WZJG (B.55), ekspert wskazuje potrzebę możliwości skrócenia odstępu między dawkami INF, dzięki czemu pacjent będzie mógł być dalej leczony INF (najtańszym z leków w PL) i nie będzie zmuszony do rozpoczęcia leczenia nowym lekiem (indukcja i nowy lek są zwykle droższe niż leczenie podtrzymujące).</p> <p>W przypadku kobiet w ciąży, ekspert zaznacza, że na podstawie ChPL np. Stelara ciąży jest często przeciwwskazaniem do leczenia, natomiast w najnowszych wytycznych klinicznych są już zalecenia kontynuacji leków biologicznych w ciąży pacjentek, u których dopiero to leczenie doprowadziło do remisji choroby. Umieszczenie takiej informacji może więc zwiększyć liczbę leczonych o kobiety w ciąży (tj. kilka % w ww. populacji).</p>

Proponowana zmiana w treści PL	Podsumowanie opinii
Złagodzenie kryteriów kwalifikacji do PL B.55	Ekspert wskazuje, że dana zmiana tj. wprowadzeniu słowa „lub” zamiast „i” między „kortykosteroidami” a „6-merkaptopuryną (6-MP)” jest bliższa praktyce klinicznej. Zgodnie z opinią eksperta, tiopuryny nie są alternatywa dla kortykosteroidów i obie grupy leków stosuje się w odmiennych okolicznościach. Steroidy są podawane w celu szybkiego opanowania stanu zapalnego w ostrym rzucie choroby. Jeśli nie działają, trzeba dać inny lek o działaniu przeciwzapalnym (lek z programu). Tiopuryny nie mają takiego działania. Podaje się je pacjentom, u których trzeba często powtarzać kuracje steroidami, lub nie udaje się przerwać leczenia steroidami, bo choroba nawraca (steroidozależność). W opinii eksperta powyższa zmiana nie spowoduje istotnego wzrostu liczby pacjentów leczonych w PL.
Dodanie zapisów w PL B.55, w zakresie monitorowania leczenia	W opinii eksperta są to zapisy porządkujące w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie i planowania badania endoskopowego celem oceny odpowiedzi w przypadku stosowania leków, przy których czas trwania indukcji można wydłużyć w przypadku niepełnej poprawy. Ekspert podkreśla, że u części pacjentów remisja pojawia się dopiero po dłuższym stosowaniu leku a ten zapis uchroni ww. pacjentów przed niepotrzebną, przedwczesną zmianą leku w programie na inny (ograniczenie wzrostu kosztów leczenia w PL).
Usunięcie fragmentu zapisu w PL B.55, w zakresie monitorowania skuteczności leczenia dot. wyniku w skali Mayo	Ekspert zaznacza, że poprzedni zapis dyskwalifikuje z dalszego leczenia pacjentów, którzy nie mają zdecydowanej odpowiedzi endoskopowej pod koniec indukcji. Natomiast klinicyści często widzą wyraźną poprawę kliniczną i chcą kontynuować leczenie, nawet jeśli w endoskopii utrzymują się zmiany zapalne (przykładowy częsty scenariusz: przed leczeniem pacjent ma zmiany Mayo 3 w całym jelicie lub w lewej połowie, po indukcji zmiany Mayo 3 występują już tylko w odbytnicy a to oznacza, że poprawa kliniczna jest zdecydowana i warto kontynuować leczenie, co nie byłoby możliwe przy utrzymaniu wcześniejszego zapisu w PL). W opinii eksperta, jeśli jest zdecydowana redukcja „Total Mayo score” nie trzeba od razu stwierdzać remisji endoskopowej. Takie postępowanie może w opinii eksperta ograniczyć koszty leczenia, bo nie będzie potrzeby kolejnej zmiany leku (zwykle jednak droższego).

ChLC, choroba Leśniowskiego-Crohna, INF s.c., infliksymab podawany drogą podskórną; KK, Konsultant Krajowy; PL, program lekowy; WZJG, wrzodzące zapalenie jelita grubego

Komentarze analityczne do poszczególnych zmian wskazanych przez KK w dz. gastroenterologii.

### **Komentarz do zmian w programie lekowym B.32**

W ramach uzgodnionego programu lekowego dodano zapis określający, iż dawkowanie leków w programie jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami European Crohn’s and Colitis Organisation (ECCO) lub Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E), obok poprzednio funkcjonującego zapisu definiującego dawkowanie leków jako zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych (ChPL).

Ogółem należy wskazać, iż schematy dawkowania leków finansowanych w programie przedstawione we wskazanych wytycznych klinicznych oraz odpowiednich ChPL są zgodne, jedynie w przypadku:

- infliksymabu w zaleceniach PTG-E 2021 wskazano dodatkowo na możliwość stosowania schematu intensyfikacji (dla pojedynczych przypadków) w ilości podwójnej (10 mg/kg m.c. co 4 tygodnie), w stosunku schematu intensyfikacji przedstawionej w ChPL Remsima (10 mg/kg mc. co 8 tygodni);
- wedolizumabu w zaleceniach PTG-E 2021 wskazano na możliwość intensyfikacji leczenia polegającej na skróceniu odstępu pomiędzy dawkami z 8 do 4 tygodni (nie odniesiono się jednak do drogi podania leku). Natomiast w ChPL Entyvio wskazano na możliwość zwiększenia częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego wyłącznie dożylnie co 4 tygodnie. W kwestii leku podawanego drogą podskórną zaznaczono, że brak jest wystarczających danych do ustalenia, czy pacjenci, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące wedolizumabem, odnieśliby korzyść ze zwiększenia częstości dawkowania.

Dodatkowo warto zaznaczyć, iż dla postaci okołodobytywowej ChLC w wytycznych PTG-E 2021 przedstawiono informację, iż uzyskanie optymalnej skuteczności leczenia anty-TNF- $\alpha$  może wymagać personalizacji terapii. Stwierdzono, że wyższe stężenia infliksymabu ( $\geq 5 \mu\text{g/ml}$ ) i adalimumabu

( $\geq 5,9$   $\mu\text{g/ml}$ ) w surowicy wiązały się z utrzymaniem zamknięcia przetok w trakcie leczenia, co sugeruje, że w niektórych sytuacjach klinicznych warto rozważyć zwiększenie dawki w trakcie terapii.

W wytycznych ECCO 2024 odniesiono się jedynie do podstawowego schematu dawkowania leku, zgodnego z odpowiednimi ChPL.

W przypadku populacji pediatrycznej zapisy programu dopuszczają możliwość leczenia pacjentów w wieku od 6 lat w przypadku terapii infliksymabem w postaci dożylniej lub adalimumabem. Odnaleziono wytyczne ECCO dot. leczenia pacjentów pediatrycznych (ECCO-ESPGHAN 2020), nie odszukano wytycznych PTG-E dot. leczenia populacji pediatrycznej.

W przypadku leczenia infliksymabem w wytycznych wskazano na możliwość intensyfikacji dawki leku z 5 mg/kg do 10 mg/kg u wybranych pacjentów pediatrycznych, zastosowania krótszych odstępów między dawkami lub obu tych czynników, aby osiągnąć docelowe poziomy minimalne. Natomiast w ChPL w ramach intensyfikacji leczenia wskazano wyłącznie na możliwość uwzględnienia krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, bez możliwości zastosowania wyższych dawek indukcyjnych (do 10 mg/kg).

W kwestii dawkowania adalimumabu, wskazany w wytycznych schemat dawkowania jest zgodny z zintensyfikowanym schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Humira dla okresu do 4 tyg. leczenia. Począwszy od 4 tyg. schemat dawkowania zaprezentowany w wytycznych jest zgodny z podstawowym schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Humira.

Dodatkowo warto zaznaczyć, iż w wytycznych ECCO-ESPGHAN 2020 zaleca się, aby u pacjentów przyjmujących leki anty-TNF wykonywać wczesne proaktywne monitorowanie leczenia z następową optymalizacją dawkowania.

Wskazano na minimalny próg stężenia podtrzymującego leku na 5  $\mu\text{g/ml}$  dla infliksymabu i 7,5  $\mu\text{g/ml}$  dla adalimumabu, który powinien być celem dla osiągnięcia gojenia endoskopowego. Specyficzne fenotypy, w szczególności choroba przetokowa okołoodbytnicza, mogą wymagać jeszcze większej ekspozycji na lek w celu gojenia przetoki ( $\geq 12,7$   $\mu\text{g/ml}$  infliksymabu).

#### Populacja pacjentek w ciąży

Odnosnie proponowanej zmiany prof. Jarosław Reguła zaznacza, iż w wytycznych dostępne są już zalecenia kontynuacji leków biologicznych w ciąży u pacjentek, u których dopiero to leczenie doprowadziło do remisji choroby, natomiast w ChPL ciąża jest często przeciwwskazaniem do leczenia.

W wytycznych PTG-E 2021 przedstawiono następujące zalecenia:

- W przypadku ciąży u kobiety w remisji klinicznej ChLC powinno się kontynuować dotychczasowe leczenie (z wyjątkiem metotreksatu). Ryzyko niepowodzenia ciąży związane z zaostrzeniem choroby jest znacznie większe niż potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leczenia. (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba).

„W licznych rejestrach (m.in. rejestr PIANO) oraz badaniach obserwacyjnych nie zaobserwowano zwiększonego odsetka niepowodzeń położniczych ani wad wrodzonych u potomstwa matek leczonych aminosalicylanami, tiopurynami lub lekami anty-TNF (...). Dotychczasowe dane na temat wedolizumabu oraz ustekinumabu, choć bardzo ograniczone, również nie zawierają niepokojących sygnałów w tym zakresie.”

Rekomendacje ECCO 2024, dot. leczenia ChLC, nie odnoszą się do leczenia kobiet w ciąży. Natomiast w wytycznych ECCO 2023 dot. leczenia ChLC i zapalenia jelita grubego w zakresie seksualności, płodności, ciąży i laktacji wskazano:

- W przypadku kobiet z aktywną chorobą tuż przed ciążą lub w jej trakcie, lub z chorobą trudną do kontrolowania, zaleca się kontynuowanie leczenia anty-TNF lub biologicznymi lekami nie-TNF przez cały okres ciąży. Ostatnią dawkę anty-TNF w trzecim trymestrze należy podać w czasie zgodnym z przewidywanym terminem porodu, aby zmniejszyć narażenie płodu.
- W przypadku kobiet w remisji nie zaleca się przerywania leczenia anty-TNF przed trzecim trymestrem, ponieważ może to zwiększyć ryzyko nawrotu i prowadzić do niekorzystnych wyników ciąży. Jednakże jeśli pacjentka w ciąży w długoterminowej remisji chce przerwać stosowanie leków anty-TNF przed trzecim trymestrem, zaleca się wznowienie leczenia lekami anty-TNF wkrótce po porodzie.

- W przypadku kobiet w remisji leczonych lekami biologicznymi innymi niż TNF (ustekinumab, wedolizumab) należy podjąć indywidualną decyzję o przerwaniu leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu i ograniczone dane dotyczące skutków narażenia płodu.

Należy wskazać, iż wytyczne kliniczne oraz zapisy ChPL są ogółem zgodne. Jedynie w przypadku wedolizumabu i ustekinumabu w wytycznych wskazano, iż dotychczasowe dane na temat ww. produktów leczniczych, choć bardzo ograniczone, również nie zawierają niepokojących sygnałów (PTG-E 2021) oraz przy terapiach innymi lekami niż ww. TNF należy podjąć indywidualną decyzję o przerwaniu leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu i ograniczone dane dotyczące skutków narażenia płodu (ECCO 2023). W odpowiednich ChPL zalecono jako środek ostrożności unikanie stosowania wedolizumabu/ustekinumabu w okresie ciąży.

Ekspert kliniczny zaznaczył, iż intencją proponowanej zmiany jest umożliwienie leczenia pacjentek lekami zalecanymi w wytycznych klinicznych, a przeciwwskazanymi do stosowania zgodnie z odpowiednimi ChPL.

W kryteriach włączenia do programu występują następujące zapisy dot. omawianej kwestii:

- „4) brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);”
- „6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy).”

W ChPL Entyvio (wedolizumab) oraz ChPL Stelara (ustekinumab) ciążą nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do terapii za pomocą ww. leków, zalecono jedynie unikanie stosowania wedolizumabu/ustekinumabu w okresie ciąży. Tym samym zgodnie z obecnie funkcjonującymi zapisami programu pacjentki w ciąży formalnie mogą być leczone wedolizumabem i ustekinumabem w ramach programu B.32.

Szczegóły dot. dawkowania leków we wskazanych wytycznych klinicznych oraz odpowiednich ChPL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Porównanie zapisów wytycznych klinicznych z odpowiednimi ChPL

Lek	ECCO	PTG-E	Zapisy ChPL	Komentarz AOTMIT
<b>Populacja pacjentów dorosłych [ECCO 2024, PTG-E 2021]</b>				
<b>Infliksymab</b>	Infliksymab to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko TNF $\alpha$ , podawane dożylnie [IV] w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tygodniu w trakcie indukcji, a następnie co 8 tygodni w przypadku kontynuacji leczenia dożylnego.	Infliksymab podaje się dożylnie w dawce 5–10 mg/kg m.c. W leczeniu indukującym remisję stosuje się 3 dawki w schemacie 0–2.–6. tydzień. W terapii podtrzymującej lek podaje się co 8 tygodni. W przypadku infliksymabu intensyfikacja terapii jest możliwa zarówno poprzez zwiększenie typowej dawki 5 mg/kg m.c. podawanej co 8 tygodni, do dawki 10 mg/kg m.c. podawanej jak dotychczas, jak również poprzez podawanie dotychczasowej dawki 5 mg/kg m.c. w krótszych, 4-tygodniowych odstępach. Dane porównujące obie strategie są nieliczne, pokazują jednak niewielką przewagę pierwszej z nich. W pojedynczych przypadkach konieczne może być zwiększenie dawki leku do 10 mg/kg m.c. co 4 tygodnie. Leczenie należy wówczas prowadzić w oparciu o monitorowanie stężenia leku.	Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna: 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie. Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku (10 mg/kg mc. co 8 tygodni). Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku	Wskazywane schematy leczenia, zarówno podstawowe jak i schematy o zintensyfikowanym dawkowaniu, są zgodne. W zaleceniach PTG-E 2021 wskazano dodatkowo na możliwość stosowania schematu intensyfikacji infliksymabu w ilości podwójnej (10 mg/kg m.c. co 4 tygodnie), w stosunku schematu intensyfikacji przedstawionej w ChPL Remsima (10 mg/kg mc. co 8 tygodni). W wytycznych ECCO 2024 odniesiono się jedynie do podstawowego schematu dawkowania leku.
<b>Adalimumab</b>	Adalimumab podaje się podskórnie w dawce 160 mg, a następnie 80 mg 2 tygodnie po indukcji, po czym podaje się dawkę 40 mg podskórnie co 2 tygodnie.	Adalimumab stosowany jest podskórnie w dawkach początkowych 160 mg i 80 mg co 2 tygodnie, a następnie 40 mg co 2 tygodnie. Leczenie indukujące remisję trwa 12 tygodni. W przypadku adalimumabu intensyfikacja terapii odbywa się poprzez skrócenie odstępów pomiędzy dawkami z 2 do 1 tygodnia.	Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (jako cztery wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg w 2. tygodniu (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji. Po leczeniu indukcyjnym, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Humira, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu	Wskazywane schematy leczenia, zarówno podstawowe jak i schematy o zintensyfikowanym dawkowaniu, są zgodne. W wytycznych ECCO 2024 odniesiono się jedynie do podstawowego schematu dawkowania leku.

Lek	ECCO	PTG-E	Zapisy ChPL	Komentarz AOTMiT
			<p>Humira. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.</p> <p>U niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg produktu Humira co drugi tydzień [ChPL Humira].</p>	
<b>Wedolizumab</b>	<p>Jest podawany dożylnie w stałej dawce 300 mg w 0, 2 i 6 tygodniu w celu indukcji.</p> <p>Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi w 6. tygodniu, mogą skorzystać z dodatkowego podania w 10. tygodniu. Wedolizumab podawano dożylnie w dawce 300 mg co 8 tygodni w dwóch badaniach i podskórnie w dawce 108 mg co 2 tygodnie w jednym badaniu.</p>	<p>Wedolizumab w leczeniu indukcyjnym podaje się dożylnie w dawce 300 mg w schemacie 0–2.–6. tydzień.</p> <p>W przypadku braku remisji w 10. tygodniu podaje się dodatkową dawkę indukcyjną. W leczeniu podtrzymującym stosuje się wlewy dożylne co 8 tygodni (300 mg wedolizumabu). Dostępna jest także forma podskórna wedolizumabu. Pierwsze dawki leku podaje się zawsze w postaci dożylnej, ale już po podaniu dwóch wlewów dopuszcza się przejście na postać podskórną podawaną co 2 tygodnie w dawce 108 mg (zmiana jest możliwa także w dowolnym późniejszym momencie leczenia).</p> <p>W terapii wedolizumabem i ustekinumabem decyzję o intensyfikacji leczenia podejmuje się na podstawie kryteriów klinicznych, a polega ona na skróceniu odstępu pomiędzy dawkami (z 8 do 4 tygodni w przypadku wedolizumabu i z 12 do 8 tygodni w przypadku ustekinumabu).</p>	<p>Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg wedolizumabu podawanego w infuzji dożylnej w tygodniu 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>W przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez widocznej odpowiedzi na leczenie korzystne może być podanie dożylnie wedolizumabu w tygodniu 10. U pacjentów reagujących na leczenie należy kontynuować podawanie produktu co 8 tygodni, od tygodnia 14.</p> <p>W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ciągu 14 tygodni, należy przerwać leczenie.</p> <p>U części pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie.</p> <p>Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego podskórnie jako leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Brak wystarczających danych do ustalenia, czy pacjenci, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące wedolizumabem, odnieśliby korzyść ze zwiększenia częstości dawkowania [ChPL Entyvio].</p>	<p>Wskazywane schematy leczenia, zarówno podstawowe jak i schematy o zintensyfikowanym dawkowaniu, są zgodne.</p> <p>W zaleceniach PTG-E 2021 wskazano na możliwość intensyfikacji leczenia polegającej na skróceniu odstępu pomiędzy dawkami z 8 do 4 tygodni w przypadku wedolizumabu (nie odniesiono się jednak do drogi podania leku).</p> <p>W ChPL Entyvio wskazano na możliwość zwiększenia częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie. Natomiast w kwestii leku podawanego drogą podskórną zaznaczono, że brak jest wystarczających danych do ustalenia, czy pacjenci, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące wedolizumabem, odnieśliby korzyść ze zwiększenia częstości dawkowania.</p> <p>W wytycznych ECCO 2024 odniesiono się jedynie do podstawowego schematu dawkowania leku.</p>
<b>Ustekinumab</b>	<p>Ustekinumab w ChLC w leczeniu indukcyjnym podaje się dożylnie, stosując dawkę zależną od masy ciała, wynoszącą około 6 mg/kg.</p>	<p>Ustekinumab jest skuteczny w indukcji remisji ChLC i leczeniu podtrzymującym. Pojedyncza dawka indukcyjna podawana jest dożylnie.</p> <p>Leczenie podtrzymujące obejmuje dawki leku podawane podskórnie co 8 lub 12 tygodni, w zależności od oceny</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Stelara rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylnej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała (około 6 mg/kg).</p> <p>Pierwszą dawkę podskórną należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylnej.</p>	<p>Wskazywane schematy leczenia, zarówno podstawowe jak i schematy o zintensyfikowanym dawkowaniu, są zgodne.</p> <p>W wytycznych ECCO 2024 odniesiono się jedynie do leczenia indukcyjnego.</p>



Lek	ECCO	PTG-E	Zapisy ChPL	Komentarz AOTMiT
		<p>ryzika ciężkiego przebiegu oraz dotychczasowego leczenia.</p> <p>W terapii wedolizumabem i ustekinumabem decyzję o intensyfikacji leczenia podejmuje się na podstawie kryteriów klinicznych, a polega ona na skróceniu odstępu pomiędzy dawkami (z 8 do 4 tygodni w przypadku wedolizumabu i z 12 do 8 tygodni w przypadku ustekinumabu).</p>	<p>Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego Stelara należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.</p> <p>Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną.</p> <p>Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni.</p> <p>Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni [ChPL Stelara].</p>	
<p><b>Upadacynyb</b></p>	<p>W wytycznych przedstawiono dawkowanie leku zastosowane w badaniach klinicznych:</p> <p>W dwóch badaniach RCT zgłoszono wyniki obejmujące łącznie 1 021 pacjentów, których przydzielono losowo w stosunku 2:1 do otrzymywania 45 mg upadacynybu na dobę lub placebo przez 12 tygodni. Pacjenci odpowiadający na leczenie indukcyjne w badaniach RCT zostali ponownie losowo przydzieleni do otrzymywania upadacynybu w dawce 15 mg dziennie, upadacynybu w dawce 30 mg lub placebo.</p>	<p>Nie odniesiono się.</p>	<p>Zalecana dawka indukcyjna upadacynybu wynosi 45 mg raz na dobę przez 12 tygodni. U pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej po początkowym 12 tygodniowym leczeniu indukcyjnym, można rozważyć przedłużenie leczenia indukcyjnego o dodatkowe 12 tygodni z zastosowaniem dawki 30 mg raz na dobę.</p> <p>U tych pacjentów upadacynyb należy odstawić, jeśli nie stwierdzono dowodów korzyści terapeutycznej po 24 tygodniu leczenia.</p> <p>Dawka podtrzymująca:</p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca upadacynybu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawka 15 mg jest zalecana u pacjentów z wyższym ryzykiem VTE, MACE i nowotworu złośliwego.</li> <li>• Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u pacjentów, u których występuje duże obciążenie chorobami, ale którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE i nowotworu złośliwego lub którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę.</li> <li>• Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą odpowiedź [ChPL Rinvoq].</li> </ul>	<p>W wytycznych PTG-E 2021 nie odniesiono się do terapii upadacynybem (lek został zarejestrowany w leczeniu ChLC po dacie opublikowania wytycznych*).</p> <p>W wytycznych ECCO odniesiono się do podstawowego schematu leczenia zastosowanego w badaniach klinicznych, który jest zgodny z ChPL Rinvoq.</p>
<b>Populacja pediatryczna [ECCO-ESPGHAN 2020]</b>				
<p><b>Infliksymab</b></p>	<p>Dożylne podawanie infliksymabu zwykle wynosi 5 mg/kg z trzema dawkami indukcyjnymi w ciągu 6 tygodni [tygodnie 0-2-6], a następnie terapia</p>	<p>Nie odnaleziono wytycznych dot. leczenia populacji pediatrycznej.</p>	<p>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.</p> <p>Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży,</p>	<p>W wytycznych wskazano na możliwość intensyfikacji dawki leki z 5 mg/kg do 10 mg/kg u wybranych pacjentów, zastosowania krótszych odstępów między dawkami lub obu tych</p>

Lek	ECCO	PTG-E	Zapisy ChPL	Komentarz AOTMiT
	podtrzymująca 5 mg/kg co 8 tygodni. Istnieją jednak liczne dowody, że dzieci <30 kg oraz te z rozległą chorobą i niskim poziomem albumin w surowicy wymagają wyższych dawek indukcyjnych do 10 mg/kg, krótszych odstępów między dawkami lub obu tych czynników, aby osiągnąć docelowe poziomy minimalne.		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.	czynników, aby osiągnąć docelowe poziomy minimalne. Natomiast w ChPL w ramach intensyfikacji leczenia wskazano wyłącznie na możliwość uwzględnienia krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, bez możliwości zastosowania wyższych dawek indukcyjnych (do 10 mg/kg).
<b>Adalimumab</b>	Adalimumab podaje się podskórnym. U pacjentów o masie ciała > 40 kg pierwsza dawka indukcyjna wynosi 160 mg, następnie 80 mg w 2. tygodniu, a następnie dawka podtrzymująca 40 mg co drugi tydzień. U pacjentów o masie ciała < 40 kg ChPL leku zaleca 80 mg w 0. tygodniu, 40 mg w 2. tygodniu i 20 mg od 4. tygodnia; jednak w świetle dowodów na niedostateczne dawkowanie u małych dzieci, w szczególnych przypadkach mogą być wymagane wyższe dawki. Należy rozważyć cotygodniowe wstrzyknięcia u pacjentów tracących odpowiedź lub z niskimi poziomami minimalnymi.		<u>Masa ciała pacjenta &lt; 40 kg:</u> Dawka indukcyjna: <ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu.</li> </ul> Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu</li> </ul> Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia: 20 mg co drugi tydzień. <u>Masa ciała pacjenta ≥ 40 kg:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu.</li> </ul> Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodni</li> </ul> Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia: 40 mg co drugi tydzień. U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, może być korzystne zwiększenie dawkowania:< 40 kg: 20 mg co tydzień lub u pacjentów ≥40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.	Wskazany w wytycznych schemat dawkowania adalimumab jest zgodny z zintensyfikowanym schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Humira dla okresu do 4 tyg. leczenia. Począwszy od 4 tyg. schemat dawkowania zaprezentowany w wytycznych jest zgodny z podstawowym schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Humira.

\* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/rinvoq-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/rinvoq-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) [dostęp: 31.01.2025 r.]

## **Komentarz do zmian w programie lekowym B.55**

- 1. Dodanie zapisu, że dawkowanie poszczególnych produktów leczniczych w ramach PL B.32 i B.55 (w tym INF) powinno być zgodne nie tylko z ChPL, ale i rekomendacjami European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) lub Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E)**

### Dawkowanie leków ogółem

W ramach uzgodnionego programu lekowego dodano zapis określający, iż dawkowanie leków w programie jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) lub Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E), obok poprzednio funkcjonującego zapisu definiującego dawkowanie leków jako zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych (ChPL).

Ogółem należy wskazać, iż schematy dawkowania leków finansowanych w programie przedstawione we wskazanych wytycznych klinicznych oraz odpowiednich ChPL są zgodne, jedynie w przypadku:

- infliksymabu - w zaleceniach PTG-E 2023 wskazano na możliwość stosowania schematu intensyfikacji infliksymabu w ilości podwójnej (do dawki 10 mg/kg m.c. co 8 tyg. lub 5 mg/kg m.c. co 4 tyg.), w stosunku schematu intensyfikacji przedstawionej w ChPL Remsima (5 mg/kg mc., a potem co 8 tyg.).

### Populacja pacjentek w ciąży

Odnosnie proponowanej zmiany prof. Jarosław Reguła zaznacza, iż w wytycznych są już zalecenia kontynuacji leków biologicznych w ciąży pacjentek, u których dopiero leczenie to doprowadziło do remisji choroby, natomiast w ChPL ciąża jest często przeciwwskazaniem do leczenia.

W wytycznych PTG-E 2023 przedstawiono następujące zalecenia:

- W przypadku ciąży u kobiety w remisji klinicznej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego sugerujemy kontynuowanie dotychczasowego leczenia (z wyjątkiem metotreksatu). Ryzyko niepowodzenia ciąży związane z zaostrzeniem choroby jest znacznie większe niż potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leczenia. (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słabe).
- W razie rozpoznania lub zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w czasie ciąży sugerujemy leczenie mesalazyną, steroidami i/lub lekami anty-TNF. Wybór terapii zależy głównie od stanu klinicznego ciężarnej. Danych dotyczących wedolizumabu i ustekinumabu jest mniej, ale dotychczasowe dowody wskazują na ich dobry profil bezpieczeństwa, natomiast nie zaleca się stosowania inhibitorów kinaz janusowych oraz ozanimodu. (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słabe).

Rekomendacje ECCO 2022, dot. leczenia WZJG, nie odnoszą się do leczenia kobiet w ciąży. Natomiast w wytycznych ECCO 2023 dot. leczenia ChLC i zapalenia jelita grubego w zakresie seksualności, płodności, ciąży i laktacji wskazano:

- W przypadku kobiet z aktywną chorobą tuż przed ciążą lub w jej trakcie, lub z chorobą trudną do kontrolowania, zaleca się kontynuowanie leczenia anty-TNF lub biologicznymi lekami nie-TNF przez cały okres ciąży. Ostatnią dawkę anty-TNF w trzecim trymestrze należy podać w czasie zgodnym z przewidywanym terminem porodu, aby zmniejszyć narażenie płodu.
- W przypadku kobiet w remisji nie zaleca się przerwania leczenia anty-TNF przed trzecim trymestrem, ponieważ może to zwiększyć ryzyko nawrotu i prowadzić do niekorzystnych wyników ciąży. Jednakże jeśli pacjentka w ciąży w długoterminowej remisji chce przerwać stosowanie leków anty-TNF przed trzecim trymestrem, zaleca się wznowienie leczenia lekami anty-TNF wkrótce po porodzie.
- W przypadku kobiet w remisji leczonych lekami biologicznymi innymi niż TNF (ustekinumab, wedolizumab) należy podjąć indywidualną decyzję o przerwaniu leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu i ograniczone dane dotyczące skutków narażenia płodu.

Należy wskazać, iż wytyczne kliniczne oraz zapisy ChPL są ogółem zgodne. Jedynie w przypadku wedolizumabu i ustekinumabu w wytycznych wskazano, iż na ich dobry profil bezpieczeństwa, przy mniejszej w porównaniu do leków anty-TNF ilości danych (PTG-E 2023) oraz przy terapii innymi niż TNF (ustekinumab, wedolizumab) należy podjąć indywidualną decyzję o przerwaniu leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu i ograniczone dane dotyczące skutków narażenia płodu (ECCO 2023). W odpowiednich ChPL zalecono jako środek ostrożności unikanie stosowania wedolizumabu/ustekinumabu w okresie ciąży.

Ekspert kliniczny zaznaczył, iż intencją proponowanej zmiany jest umożliwienie leczenia pacjentek lekami zalecanymi w wytycznych klinicznych, a przeciwwskazanymi do stosowania zgodnie z odpowiednimi ChPL.

W kryteriach włączenia do programu występują następujące zapisy dot. omawianej kwestii:

- „4) brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);”
- „6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy).”

W ChPL Entyvio (wedolizumab) oraz ChPL Stelara (ustekinumab) ciążą nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do terapii za pomocą ww. leków, zalecono jedynie unikanie stosowania wedolizumabu/ustekinumabu w okresie ciąży. Tym samym zgodnie z obecnie funkcjonującymi zapisami programu pacjentki w ciąży formalnie mogą być leczone wedolizumabem i ustekinumabem w ramach programu B.55.

#### Populacja pediatryczna

W przypadku populacji pediatrycznej zapisy programu dopuszczają możliwość leczenia pacjentów w wieku od 6 lat w przypadku terapii infliksymabem w postaci dożylniej. Jednakże nie odnaleziono wytycznych PTG-E i ECCO dot. leczenia populacji pediatrycznej, tym samym poniższy komentarz odnosi się wyłącznie do leczenia populacji pacjentów dorosłych z WZJG.

Szczegóły dot. dawkowania leków we wskazanych wytycznych klinicznych oraz odpowiednich ChPL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Porównanie zapisów wytycznych klinicznych z odpowiednimi ChPL – zmiany PL B.55 dawkowanie leków

Lek	ECCO 2022	PTG-E 2023	Zapisy ChPL	Komentarz AOTMiT
<b>Infliksymab</b>	Zaproponowano, aby czynniki prognozujące ciężką chorobę lub chorobę z komplikacjami, tj. młody wiek w momencie pierwszej diagnozy, rozległy przebieg choroby i wysoki poziom stanu zapalnego, posłużyły do identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z wczesnej eskalacji leczenia, chociaż korzyści z takiego podejścia nie zostały wykazane w żadnym badaniu strategicznym.	<p>Podawany jest w postaci dożylniej w dawce 5 mg/kg m.c. w schemacie 0–2.–6. tydzień w leczeniu indukcyjnym, a następnie co 8 tygodni w leczeniu podtrzymującym.</p> <p>W niektórych przypadkach może być korzystna intensyfikacja leczenia (do dawki 10 mg/kg m.c. co 8 tygodni lub 5 mg/kg m.c. co 4 tygodnie).</p> <p>W celu optymalizacji wyników terapii infliksymabem (...) część ekspertów zaleca tzw. monitorowanie farmakokinetyczne leczenia, które polega na ocenie stężeń leków w surowicy z ewentualnym oznaczeniem obecności przeciwciał neutralizujących lek. Taka strategia może być przydatna zwłaszcza w przypadku utraty skuteczności terapii i pozwala na zindywidualizowaną zmianę dawkowania leku w zależności od wyników badań.</p>	<p>5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.</p> <p>Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.</p> <p>Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone, Infliksymab należy stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne [ChPL Remsima].</p>	<p>W zaleceniach PTG-E 2023 wskazano na możliwość stosowania schematu intensyfikacji infliksymabu w ilości podwójnej (do dawki 10 mg/kg m.c. co 8 tyg. lub 5 mg/kg m.c. co 4 tyg.), w stosunku schematu intensyfikacji przedstawionej w ChPL Remsima (5 mg/kg mc., a potem co 8 tyg.).</p> <p>W wytycznych ECCO 2024 odniesiono się jedynie ogółem do możliwości intensyfikacji leczenia u wybranych pacjentów, bez precyzowania możliwych schematów dawkowania.</p>
<b>Wedolizumab</b>	Nie odniesiono się bezpośrednio do dawkowania wedolizumabu.	<p>Lek podawany jest w leczeniu indukcyjnym w postaci wlewów dożylnych w dawce 300 mg w schemacie 0–2.–6. tydzień, a następnie w leczeniu podtrzymującym w postaci wlewów dożylnych w dawce 300 mg co 8 tygodni. Dawkowanie w ramach terapii podtrzymującej można intensyfikować, podając 300 mg dożylnie co 4 tygodnie, jeśli wymaga tego sytuacja kliniczna. W leczeniu podtrzymującym dostępna jest także postać podskórna wedolizumabu. Lek w dawce 108 mg podawanej co 2 tygodnie może być zastosowany u pacjentów, którzy uzyskali remisję za pomocą postaci dożylniej (co najmniej 2 wlewy dożylnie, ale zaleca się ewentualną zmianę drogi podawania leku u pacjentów w stabilnej remisji).</p>	<p>Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego dożylnie obejmuje dawkę 300 mg podawaną w infuzji dożylniej w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy przerwać leczenie. U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie.</p> <p>Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania wedolizumabu w okresie ciąży, chyba że korzyści wyraźnie przeważają nad potencjalnym zagrożeniem zarówno dla matki jak i dla płodu [ChPL Entyvio].</p>	<p>Wskazywane schematy leczenia, zarówno podstawowe jak i schematy o zintensyfikowanym dawkowaniu, są zgodne.</p> <p>W wytycznych ECCO 2022 nie odniesiono się bezpośrednio do dawkowania wedolizumabu.</p>

<p><b>Ustekinumab</b></p>	<p>W wytycznych wskazano, iż w odpowiednich badaniach wykazano korzyści ze stosowania ustekinumabu (6 mg/kg) w porównaniu z placebo w indukcji remisji klinicznej oraz wykazało, że leczenie podtrzymujące ustekinumabem w zatwierdzonym dawkowaniu 90 mg podskórnie co 8 tygodni przynosi korzyści w porównaniu z placebo w utrzymaniu remisji klinicznej.</p>	<p>Lek podawany jest w pojedynczej dożylniej dawce, w zależności od masy ciała, a następnie w podskórnych dawkach 90 mg co 8 lub 12 tygodni. Cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i niską immunogennością.</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Stelara rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała (około 6 mg/kg). Pierwszą dawkę podskórną należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego Stelara należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni. Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni. Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni.</p> <p>Dostępne doświadczenie kliniczne jest jednak ograniczone. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Stelara w czasie ciąży [ChPL Stelara].</p>	<p>W wytycznych ECCO 2022 i PTG-E 2023 odniesiono się jedynie do podstawowych schematów leczenia.</p>
<p><b>Upadacytyrib</b></p>	<p>Nie odniesiono się do terapii za pomocą upadacytyribu.</p>	<p>Stosowany jest doustnie w jednorazowej dobowej dawce 45 mg przez 8 tygodni w leczeniu indukcyjnym (terapię można przedłużyć o kolejne 8 tygodni w przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie), następnie w dawce 15 mg lub 30 mg w leczeniu podtrzymującym.</p>	<p>Dawka indukcyjna: Zalecana dawka indukcyjna upadacytyribu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. U pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej do tygodnia 8, upadacytyrib w dawce 45 mg raz na dobę można kontynuować przez dodatkowy okres 8 tygodni. Upadacytyrib należy odstawić u każdego pacjenta, który nie wykazuje dowodów korzyści terapeutycznej do tygodnia 16.</p> <p>Dawka podtrzymująca: Zalecana dawka podtrzymująca upadacytyribu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawka 15 mg jest zalecana u pacjentów z wyższym ryzykiem VTE, MACE i nowotworu złośliwego.</li> <li>• Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u niektórych pacjentów, u których występuje duże obciążenie chorobami lub którzy wymagają 16-tygodniowego leczenia indukcyjnego, którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE i nowotworu złośliwego lub którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę.</li> <li>• Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą odpowiedź.</li> </ul>	<p>Wskazywane schematy leczenia, są zgodne. W wytycznych ECCO 2022 nie odniesiono się bezpośrednio do terapii za pomocą upadacytyribu.</p>

			<p>U pacjentów w wieku 65 lat i starszych zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p>Upadacytynib jest przeciwwskazany w okresie ciąży [ChPL Rinvoq].</p>	
<b>Tofacytynib</b>	<p>W wytycznych wskazano, iż w odpowiednich badaniach, w przypadku pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną, tofacytynibem w dawce 5 lub 10 mg dwa razy dziennie okazał się skuteczniejszy niż placebo w utrzymaniu remisji klinicznej.</p>	<p>Tofacytynib jest lekiem małącząsteczkowym, który nieselektywnie hamuje kinazy janusowe. Podawany jest doustnie w dawce początkowej 2 × 10 mg/dobę przez 8 tygodni, a następnie w dawce podtrzymującej 2 × 5 mg. W wybranych przypadkach leczenie indukcyjne w dawce 2 × 10 mg można przedłużyć do 16 tygodni. U chorych ze zmniejszeniem odpowiedzi na dawkę podtrzymującą 2 × 5 mg i z niskim ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej można zwiększyć dawkowanie do 2 × 10 mg/dobę, stosując ten algorytm możliwie jak najkrócej.</p>	<p>Leczenie indukujące: Zalecana dawka to 10 mg podawane doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym. U pacjentów, u których do 8. tygodnia nie uzyska się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego pacjenta, u którego do 16. tygodnia nie uzyska się żadnych korzyści terapeutycznych.</p> <p>Leczenie podtrzymujące: Zalecana dawka w leczeniu podtrzymującym to 5 mg tofacytynibu podawane doustnie dwa razy na dobę. Nie zaleca się stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG, u których występują czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ZChZZ), ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. major adverse cardiovascular events) i nowotworów złośliwych, chyba że nie ma dostępnych odpowiednich alternatywnych metod leczenia.</p> <p>U pacjentów z WZJG, którzy nie są narażeni na zwiększone ryzyko ZChZZ, MACE ani nowotworu złośliwego, można rozważyć stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg doustnie dwa razy na dobę, jeżeli wystąpi u nich zmniejszenie odpowiedzi na leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i nie zareagują na alternatywne opcje leczenia WZJG, na przykład na leczenie inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (inhibitorami TNF). Tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym należy stosować przez możliwie najkrótszy okres. Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do utrzymania odpowiedzi na leczenie.</p> <p>W celu zachowania ostrożności tofacytynib jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży [ChPL Xeljanz].</p>	<p>Wskazywane schematy leczenia, zarówno podstawowe jak i schematy o zintensyfikowanym dawkowaniu, są zgodne.</p>
<b>Filgotynib</b>	<p>Nie odniesiono się do terapii za pomocą filgotynibu.</p>	<p>Lek jest stosowany w pojedynczej dawce dobowej 200 mg zarówno</p>	<p>Leczenie indukujące:</p>	<p>Wskazywane schematy leczenia, są zgodne.</p>

		w leczeniu indukcyjnym, które trwa 10 tygodni (indukcja remisji może w uzasadnionych przypadkach być przedłużona o 12 tygodni), jak i leczeniu podtrzymującym.	<p>Zalecana dawka filgotynibu w ramach leczenia indukującego to 200 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazują odpowiedniej korzyści terapeutycznej w trakcie pierwszych 10 tygodni leczenia, w ramach dodatkowego łagodzenia objawów filgotynib można podawać w dawce 200 mg raz na dobę przez dodatkowe 12 tygodni leczenia indukującego.</p> <p>Leczenie filgotynibem należy przerwać u pacjentów, którzy nie wykazują żadnej korzyści terapeutycznej po 22 tygodniach leczenia.</p> <p>Leczenie podtrzymujące: Zalecana dawka filgotynibu w leczeniu podtrzymującym to 200 mg raz na dobę. U dorosłych pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia VTE, MACE oraz nowotworu złośliwego zalecana dawka w ramach leczenia podtrzymującego to 100 mg raz na dobę. W przypadku zaostrzenia choroby, dawkę można zwiększyć do 200 mg raz na dobę.</p> <p>W przypadku długotrwałego leczenia należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.</p> <p>Badania na zwierzętach wykazały, że filgotynib może być szkodliwy dla płodu i w związku z tym jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży [ChPL Jyseleca].</p>	W wytycznych ECCO 2022 nie odniesiono się bezpośrednio do terapii za pomocą filgotynibu.
<b>Ozanimod</b>	Nie odniesiono się do terapii za pomocą ozanimodu.	Ozanimod jest przyjmowany doustnie, raz na dobę, w początkowej dawce 0,23 mg przez pierwsze 4 dni, 0,46 mg przez kolejne 3 dni, a następnie 0,92 mg, począwszy od 8. dnia przewlekłe.	<p>Zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę. Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7., (...). Po 7-dniowym zwiększeniu dawki, jednorazowa dawka dobową to 0,92 mg, począwszy od dnia 8.</p> <p>Produkt leczniczy Zeposia jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży [ChPL Zeposia].</p>	<p>Wskazywane schematy leczenia, są zgodne.</p> <p>W wytycznych ECCO 2022 nie odniesiono się bezpośrednio do terapii za pomocą ozanimodu.</p>
<b>Mirikizumab</b>	Nie odniesiono się do terapii za pomocą mirikizumabu.	Nie odniesiono się do terapii za pomocą mirikizumabu.	<p>Dawka indukcyjna: Dawka indukcyjna wynosi 300 mg w infuzji dożyłnej trwającej co najmniej 30 minut w tygodniach 0., 4. i 8.</p> <p>Dawka podtrzymująca: Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg (tj. dwie ampułkostrzykawkę lub dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego (...).</p> <p>W ramach środków ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Omvoh w czasie ciąży [ChPL Omvoh].</p>	W wytycznych nie odniesiono się do terapii za pomocą mirikizumabu.



**2. Złagodzenie kryteriów kwalifikacji do PL B.55 tj. kwalifikowanie pacjentów z niedostateczną odpowiedzią / utratą odpowiedzi / nietolerancją na leczenie lub przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) (z przyp. analityka: wcześniejsze kryteria dotyczyły pacjentów po leczeniu kortykosteroidami i 6-MP lub AZA)**

Zaproponowane zmiany w PL są zgodne z zapisami wytycznych klinicznych. Nie są jednak zgodne z ChPL Remsima, gdzie wskazuje się, iż infliksymab zarejestrowany jest w umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci WZJG u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie **kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną** lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Proponowane zmiany definiują populację szerszą niż populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym w przypadku terapii infliksymabem. Dla pozostałych leków zaproponowane zmiany w PL są zgodne z zapisami wytycznych klinicznych i odpowiednią ChPL.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Porównanie zapisów wytycznych klinicznych z odpowiednimi ChPL – zmiany PL B.55 kryteria włączenia

Lek	PTG-E 2023	ECCO 2022	AGA 2024	ChPL	Komentarz AOTMiT
<b>Populacja pacjentów dorosłych</b>					
<b>Infliksymab</b>	Zalecamy leczenie lekiem <b>anty-TNF, wedolizumabem, ustekinumabem lub tofacytynibem</b> u pacjentów steroidoopornych, steroidozależnych i/lub z nietolerancją steroidów. (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne).	Zaleca się leczenie anty-TNF [infliksymab, adalimumab i golimumab] w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanie lub ciężko aktywnym WZJG, którzy mają niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalne leczenie (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). W dokumencie wskazano, iż konwencjonalne leczenie w większości badań definiowano jako kortykosteroidy, immunomodulatory lub obie te terapie.	W przypadku dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG, u których nie stosowano wcześniej zaawansowanych terapii, AGA sugeruje stosowanie leków o wyższej skuteczności ( <b>infliksymab, wedolizumab, ozanimod, etrasimod, upadacytynib, risankizumab, guselkumab</b> ) lub leków o umiarkowanej skuteczności (golimumab, <b>ustekinumab, tofacytynib, filgotynib, mirikizumab</b> ) zamiast leków o mniejszej skuteczności (adalimumab). (rekomendacja warunkowa, niska pewność dowodów).	Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryna (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia [ChPL Remsima].	Zaproponowane zmiany w PL są zgodne z zapisami wytycznych klinicznych. Nie są jednak zgodne z ChPL Remsima, gdzie wskazuje się, iż infliksymab jest zarejestrowany w umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci WZJG u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryna (...).
<b>Wedolizumab</b>		Zaleca się leczenie wedolizumabem w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanie do ciężko aktywnym WZJG, którzy mają niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalną terapię (silna rekomendacja, niska jakość dowodów).	U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, u których wcześniej zastosowano 1 lub więcej zaawansowanych terapii, w szczególności leki anty-TNF, AGA sugeruje stosowanie leku o wyższej skuteczności ( <b>tofacytynib, upadacytynib, ustekinumab</b> ) lub leku o umiarkowanej skuteczności ( <b>filgotynib, mirikizumab, risankizumab, guselkumab</b> ), a nie leku o mniejszej skuteczności (adalimumab, wedolizumab, ozanimod, etrasimod). (rekomendacja warunkowa, niska pewność dowodów).	Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF $\alpha$ ) [ChPL Entyvio].	Zaproponowane zmiany w PL są zgodne z zapisami wytycznych klinicznych i odpowiednią ChPL.
<b>Tofacytynib</b>		Zaleca się leczenie tofacytynibem w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanie do ciężko aktywnym WZJG, którzy mają niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalną terapię (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).		Tofacytynib jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego [ChPL Xeljanz].	
<b>Ustekinumab</b>		Zaleca się leczenie ustekinumabem w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanie do ciężko aktywnym WZJG z niewystarczającą odpowiedzią		Produkt leczniczy Stelara jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest	

		lub nietolerancją na konwencjonalną terapię. (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).		wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii [ChPL Stelara].	
<b>Filgotynib</b>	Rejestracja nowych leków w terapii WZJG może znacznie poprawić możliwości leczenia tej grupy chorych. Ozanimod (modulator receptorów sfingozyno-1-fosforanowych) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.	Nie odniesiono się do zastosowania filgotynibu u pacjentów z WZJG.		Produkt leczniczy Jyseleca jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny [ChPL Jyseleca].	
<b>Ozanimod</b>	Miejsce nowych, selektywnych inhibitorów kinaz janusowych, takich jak <b>upadacytynib i filgotynib</b> , w algorytmie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wydaje się zbliżone do dotychczas stosowanego tofacytynibu. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne).	Nie odniesiono się do zastosowania ozanimodu u pacjentów z WZJG.		Produkt leczniczy Zeposia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego [ChPL Zeposia].	
<b>Upadacytynib</b>		Nie odniesiono się do zastosowania upadacytynibu u pacjentów z WZJG.		Produkt leczniczy Rinvoq jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego [ChPL Rinvoq].	
<b>Mirikizumab</b>	Nie odniesiono się do zastosowania mirikizumabu u pacjentów z WZJG.	Nie odniesiono się do zastosowania mirikizumabu u pacjentów z WZJG.		Produkt leczniczy Omvoh jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja [ChPL Omvoh].	

### 3. Dodanie zapisów w PL B.55, w zakresie monitorowania leczenia

W rekomendacjach PTG-E 2023 przedstawiono schematy leczenia zgodne z zaproponowanymi zmianami, z wyłączeniem mirikizumabu (w dokumencie nie odniesiono się do leczenia tym lekiem). Amerykańskie wytyczne AGA 2024 wskazują na schematy leczenia zastosowane w badaniach klinicznych zgodne z proponowanymi (z wyjątkiem filgotynibu, dla którego nie przedstawiono informacji nt. ponownego czasu oceny leczenia). Wytyczne ECCO 2022 nie odnoszą się do czasu oceny skuteczności leków, których dot. proponowane zmiany.

Dodatkowo należy wskazać, iż zaproponowana zmiana ma charakter porządkujący, wskazane dodatkowe terminy oceny skuteczności w zakresie monitorowania leczenia zostały już uwzględnione w programie lekowym w ramach punktu „Określenie czasu leczenia w programie”.

### 4. Usunięcie fragmentu zapisu w PL B.55, w zakresie monitorowania skuteczności leczenia dot. wyniku w skali endoskopowej Mayo: „odpowiedź na leczenie rozumiana jako spadek w całkowitej skali Mayo o co najmniej 3 pkt, w tym o co najmniej 1 punkt w endoskopowej skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI – ocena na koniec okresu indukcji”

W wytycznych PTG-E 2023 odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako: poprawę stanu ogólnego pacjenta, rozumianą jako istotne zmniejszenie nasilenia objawów. Bywa niekiedy definiowana jako zmniejszenie punktacji w skali PRO-2 o co najmniej 50% wartości. Zaznaczono, iż w ostatnich latach szczególną wagę przywiązuje się do oceny objawów zgłaszanych przez chorego – PRO (Patient Reported Outcomes), spośród których kluczowe znaczenie mają następujące składowe całkowitej skali Mayo: liczba luźnych stolców powyżej normy na dobę oraz obecność świeżej krwi w stolcu (tzw. skala PRO-2).

Jednocześnie w wytycznych zdefiniowano, iż w ujęciu krótkoterminowym celem terapii jest uzyskanie odpowiedzi klinicznej potwierdzonej metodami obiektywnymi (**endoskopowymi** lub ewentualnie biochemicznymi – głównie poprzez ocenę stężenia kalprotektyny w kale). Głównym celem terapii WZJG jest uzyskanie trwałego ustąpienia wszystkich objawów chorobowych (pełna remisja kliniczna) wraz z normalizacją obrazu endoskopowego (remisja endoskopowa), a poprzez to – przywrócenie pacjentowi szansy na prowadzenie normalnego, niczym nieograniczonego życia osobistego, społecznego, zawodowego.

W ramach rekomendacji dot. diagnostyki wskazano, że podstawowe znaczenie w oszacowaniu aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oprócz oceny klinicznej, **ma ocena endoskopowa**, a z badań laboratoryjnych – kalprotektyna w kale. Zakres pozostałych zalecanych badań biochemicznych powinien być ustalany indywidualnie. Zaznaczono także, iż ważnym elementem oceny skuteczności leczenia jest ocena wygojenia zmian śluzówkowych. Wykazano, że uzyskanie remisji endoskopowej wiąże się z mniejszym ryzykiem kolejnych zaostrzeń. Dane na ten temat są jednak mniej jednoznaczne niż w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna. Cel ten jest znacznie trudniejszy do osiągnięcia niż jedynie remisja kliniczna.

Zalecenia ECCO 2022 wskazują, iż ostatecznym celem leczenia WZJG jest utrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem i uniknięcie niepełnosprawności. Aby to osiągnąć, ważne jest nie tylko zapewnienie szybkiej ulgi w objawach klinicznych, ale także **osiągnięcie gojenia endoskopowego**, jeśli jest to możliwe, ponieważ wiąże się to z poprawą długoterminowych wyników.

W ramach kluczowych, nadrzędnych zagadnień w leczeniu dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, w wytycznych AGA 2024 zaznacza się, iż przed rozpoczęciem zaawansowanych terapii pacjenci powinni mieć potwierdzenie aktywnego stanu zapalnego na podstawie objawów związanych z WZJG, biomarkerów i/lub oceny endoskopowej.

Dodatkowo zaznaczono, że rozpoczęcie zaawansowanej terapii powinno być monitorowane pod kątem odpowiedzi objawowej w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia, remisji objawowej i biochemicznej w ciągu 3–6 miesięcy oraz **poprawy/remisji endoskopowej** w ciągu 6–12 miesięcy.

Podsumowując, w odnalezionych wytycznych w ramach oceny odpowiedzi na leczenie wskazuje się na istotną poprawę stanu ogólnego pacjenta, rozumianą jako istotne zmniejszenie nasilenia objawów (PTG-E 2023) oraz na to, iż ostatecznym celem leczenia WZJG jest utrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem i uniknięcie niepełnosprawności. Jednakże w ramach diagnostyki oraz oceny terapii w ujęciu krótkoterminowym celem terapii jest uzyskanie odpowiedzi klinicznej potwierdzonej metodami obiektywnymi – w tym endoskopowymi (PTG-E 2023), ważne jest nie tylko zapewnienie szybkiej ulgi w objawach klinicznych, ale także osiągnięcie gojenia endoskopowego (ECCO 2022). W wytycznych AGA 2024 wskazano, że w ramach zaawansowanej terapii powinna być monitorowana poprawa/remisja endoskopowa w ciągu 6-12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Remsima (infliksymab) w przedmiotowych wskazaniach, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 18.12.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Remsima” oraz „infliximab”. Odnaleziono opublikowane rekomendacje refundacyjne czterech krajów (australijskie PBAC, francuskie – HAS, irlandzkie – NCPE oraz kanadyjskie CADTH).

- **ChLC:**
  - pozytywne – HAS 2020 (w 2022 podtrzymanie decyzji w zakresie rejestracji) i PBAC 2020;
  - pozytywna warunkowo – CADTH ChLC 2024;
  - negatywna – NCPE 2020.
- **WZJG:**
  - pozytywne – HAS 2020 (w 2022 podtrzymanie decyzji w zakresie rejestracji), PBAC 2020;
  - pozytywna warunkowo – CADTH WZJG 2024;
  - negatywna – NCPE 2020.
- **RZS:**
  - pozytywne – PBAC 2020 (w PBAC RZS 2022 r. rekomendacja pozytywna dla nowego schematu dawkowania), HAS RZS 2020 w skojarzeniu z metotreksatem po leczeniu LMPCh (w HAS RZS 2021 pozytywna dla nowego schematu dawkowania; w 2022 r. podtrzymanie decyzji w zakresie rejestracji);
  - pozytywna warunkowo – CADTH 2021;
  - negatywne – NCPE RZS 2020 i HAS RZS 2020 w populacji nieleczonej LMPCh (w HAS RZS 2021 podtrzymanie negatywnej decyzji w ocenie nowego schematu dawkowania).
- **ŁZS:**
  - pozytywne – HAS 2020 (w 2022 podtrzymanie decyzji w zakresie rejestracji) i PBAC 2022 zmieniona z rekomendacji negatywnej;
  - negatywne – NCPE 2020, PBAC 2020 (zmieniona na pozytywną w 2022 r.).
- **ZZSK**
  - pozytywne – HAS 2020 (w 2022 podtrzymanie decyzji w zakresie rejestracji) i PBAC 2022 zmieniona z rekomendacji negatywnej;
  - negatywne – NCPE 2020, PBAC 2020 (zmieniona na pozytywną w 2022 r.).
- **ŁP:**
  - pozytywne – HAS 2020 w populacji po niepowodzeniu  $\geq 2$  metod leczenia, oraz rozległa postać i/lub znaczący wpływ psychospołeczny (w 2022 podtrzymanie decyzji w zakresie rejestracji – HAS ŁP 2022) i PBAC 2022 zmieniona z rekomendacji negatywnej;
  - negatywne – NCPE 2020, PBAC 2020 (zmieniona na pozytywną w 2022 r.) i HAS 2020 w populacjach innych niż ww.

HAS zwraca uwagę, że istnieją korzyści kliniczne infliksymabu s.c., jednak nie ma dodatkowej korzyści klinicznej tej postaci leku w porównaniu do postaci i.v. Zaznaczono również że brak jest bezpośredniego porównania z postacią i.v. (w WZJG, ZZSK, ŁZS i ŁP) oraz innymi dostępnymi metodami leczenia (dla RZS). Uznano, że korzyści stosowania u pacjentów wcześniej nieleczonych w ŁP ( $\geq 2$  metod leczenia, w tym niebiologiczne leczenie

systemowe i fototerapia) i w RZS (metotreksatem lub innymi LMPCh) są niewystarczające, aby uzasadnić finansowanie.

Rekomendacje CADTH były pozytywne, pod warunkiem, m.in że koszt leczenia infliksymabem s.c. nie przekraczał kosztu leczenia najtańszą postacią infliksymabu i.v. (RZS) lub aby nie przekraczał kosztu programu lekowego leczenia najmniej kosztowną refundowaną terapią biologiczną (WZJG, ChLC).

Negatywne rekomendacje NCPE wynikają z zaproponowanej ceny leku.

PBAC ostatecznie rekomendował pozytywnie wszystkie oceniane wskazania (PBAC 2020, PBAC 2022 i PBAC RZS 2022), jednak początkowo rekomendacje dla ZZSK, ŁP i ŁZS były negatywne (PBAC 2020) ze względu na niewystarczające dowody dla hipotezy *non-inferiority* w porównaniu IFX s.c. do IFX i.v.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 61. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Remsima s.c. (infliksymab s.c.)**

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b>		
<b>CADTH 2021 RZS (Kanada)</b>	Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim aktywnym RZS	<p><b><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></b></p> <p>CADTH zaleca, aby infliksymab podawany podskórnie (s.c.) był refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), wyłącznie w przypadku spełnienia nw. warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podobnie jak w przypadku postaci dożylnych infliksymabu;</li> <li>- koszt leczenia infliksymabem s.c. nie powinien przekraczać kosztu leczenia najtańszą postacią infliksymabu i.v.</li> </ul> <p><b><u>Uzasadnienie:</u></b></p> <p>Infliksymab s.c. w dawce 120 mg nie był gorszy od infliksymabu i.v. 3 mg/kg w jednym badaniu RCT fazy I/III (badanie CT-P13 3.5; N = 357). Średnia zmiana od wartości początkowej w skali aktywności choroby w 28 stawach przy użyciu białka C-reaktywnego (DAS 28-CRP) uległa poprawie zarówno w grupie leczonej infliksymabem s.c., jak i infliksymabem i.v. Średnia różnica między grupami wyniosła 0,27 punktu [95%CI: 0,02; 0,52]. Dolna granica dwustronnego 95% CI wynosząca 0,02 była większa niż predefiniowany margines <i>non-inferiority</i> wynoszący -0,6, co wskazuje na nie mniejszą skuteczność infliksymabu s.c. w porównaniu z infliksymabem i.v.</p> <p>Infliksymab s.c. po wnioskowanej cenie (średnie roczne koszty leczenia od 17 875 \$ do 20 779 \$ w roku indukcji i 16 857 \$ na pacjenta w kolejnych latach leczenia podtrzymującego) zwiększyłby koszty leczenia w porównaniu z najtańszym biopodobnym infliksymabem i.v. na RZS w oparciu o publicznie dostępne ceny biopodobnego infliksymabu (od 9 640 \$ do 10 266 \$ na pacjenta w roku leczenia podtrzymującego).</p> <p>Biorąc pod uwagę, że infliksymab s.c. nie jest gorszy od infliksymabu i.v., nie ma wystarczających dowodów uzasadniających wyższy koszt w porównaniu z najtańszym refundowanym biopodobnym infliksymabem dożylnym w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego aktywnego RZS.</p>
<b>HAS RZS 2020 (Francja)</b>	Leczenie aktywnej postaci RZS u dorosłych, w skojarzeniu z metotreksatem	<p><b><u>Rekomendacja pozytywna</u></b></p> <p>Komisja uznaje, że korzyści kliniczne infliksymabu s.c. są <u>istotne</u> w leczeniu skojarzonym z metotreksatem w zakresie zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych a także poprawę funkcji fizycznych w aktywnej postaci RZS (u dorosłych pacjentów po niewystarczającej odpowiedzi na leczenie LMPCh).</p> <p><b><u>Dodatkowa korzyść kliniczna:</u></b> brak dodatkowej korzyści klinicznej względem dożylnej postaci leku (lek Remicade i biopodobne leki, w tym Remsima) w drugiej linii leczenia (<b>ASMR V</b>)</p> <p>Wzięto pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wykazanie równoważności (<i>non-inferiority</i>) w punkcie DAS 28-CRP infliksymabu s.c. w porównaniu z infliksymabem i.v., oba w skojarzeniu z metotreksatem, u osób dorosłych z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych metotreksatem,</li> <li>- brak bezpośredniego porównania z innymi dostępnymi metodami leczenia,</li> <li>- profil bezpieczeństwa, który jest podobny dla obu dróg podania, chociaż wyniki sugerują większą częstość występowania ogólnoustrojowych lub miejscowych reakcji związanych z wstrzyknięciem drogą dożylną, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.</li> </ul> <p><b><u>Rekomendacja negatywna</u></b></p> <p>Rekomendacja negatywna dla refundacji u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem lub innymi LMPCh.</p>

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		Komisja uznaje, że korzyści kliniczne płynące ze stosowania produktu REMSIMA s.c. w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów są <u>niewystarczające</u> , aby uzasadnić finansowanie w leczeniu skojarzonym z metotreksatem, w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak również poprawy funkcjonowania fizycznego u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą chorobą, nieleczonych wcześniej metotreksatem lub innymi LMPCh.
<b>HAS RZS 2021 (Francja)</b>	Leczenie aktywnej postaci <b>RZS</b> u dorosłych, w skojarzeniu z metotreksatem – schemat dawkowania z dawką nasycającą w postaci s.c. leku (alternatywnie do schematu z dawką nasycającą w postaci i.v. leku)	<b><u>Rekomendacja pozytywna dla utrzymania refundacji leku</u></b> w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu RZS wyłącznie u dorosłych pacjentów z aktywną chorobą, u których odpowiedź na leki przeciwreumatyczne LMPCh, w tym MTX, była niewystarczająca. <b><u>Rekomendacja negatywna</u></b> Rekomendacja negatywna dla refundacji u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem lub innymi LMPCh.  Komisja zauważa, że zmiany nie wpływają na charakter wcześniejszego wnioskowania z 2020 roku.
<b>NCPE RZS 2020 (Irlandia)</b>	Dorośli z <b>RZS</b> , w skojarzeniu z metotreksatem u: - pacjentów z aktywną chorobą, u których odpowiedź na leki LMPCh była niewystarczająca; - pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą chorobą, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem lub innymi LMPCh	<b><u>Rekomendacja negatywna</u></b> NCPE nie zaleca refundacji infliksymabu s.c. w zaproponowanej cenie.  Oceniano stosowanie leku we wskazaniu w skojarzeniu z metotreksatem w reumatoidalnym zapaleniu stawów w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u: dorosłych pacjentów z aktywną chorobą, u których odpowiedź na leki przeciwreumatyczne LMPCh, w tym metotreksat, była niewystarczająca; dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą chorobą, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem lub innymi LMPCh
<b>PBAC RZS 2022 (Australia)</b>	Stosowanie jako dawka nasycająca w ciężkim aktywnym <b>reumatoidalnym zapaleniu stawów</b>	<b><u>Rekomendacja pozytywna</u></b> PBAC rekomenduje refundację infliksymabu s.c. w leczeniu ciężkiego aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), w ramach którego 120 mg podaje się podskórnym w tygodniach 0, 1, 2, 3 i 4 (dawki nasycające infliksymabu s.c.), a następnie co 2 tygodnie.  Uzasadnienie: Pozytywna decyzja na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów (vs infliksymab i.v.), nie oczekuje się, że infliksymab s.c. w dawkach i nasycających zapewni istotną i klinicznie istotną poprawę skuteczności lub zmniejszenie toksyczności w porównaniu z terapiami alternatywnymi, lub nie oczekuje się, że zaspokoi wysoką i pilną niezaspokojoną potrzebę kliniczną, biorąc pod uwagę obecność terapii alternatywnych.
<b>Pozostałe</b>		
<b>CADTH ChLC 2024 (Kanada)</b>	Leczenie podtrzymujące dorosłych z umiarkowanie lub ciężko aktywną <b>chorobą Leśniowskiego-Crohna</b> , u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne. Produkt Remsima s.c. powinien być stosowany wyłącznie jako leczenie podtrzymujące po zakończeniu okresu indukcji dożylnym podawaniem infliksymabu	<b><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></b> CADTH zaleca, aby lek Remsima s.c. był refundowany jako leczenie podtrzymujące u osób dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na konwencjonalną terapię lub którzy jej nie tolerowali, o ile spełnione są określone warunki: - Kwalifikowalność do refundacji infliksymabu s.c. powinna być oparta na kryteriach stosowanych przez każdy publicznych planów lekowych dla terapii biologicznych w leczeniu podtrzymującym leczenia osób dorosłych z umiarkowanie lub ciężko aktywną ChLC, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy są nietolerancyjne na konwencjonalną terapię. - Pacjent musi osiągnąć odpowiedź kliniczną na leczenie indukcyjne terapię infliksymabem i.v. w 10. tygodniu leczenia, aby kontynuować leczenie podtrzymujące infliksymabem s.c. - Ocena odnowienia po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana co roku. Pacjent musi utrzymać odpowiedź kliniczną na terapię, aby nadal otrzymywać infliksymab s.c. - Infliksymab s.c. powinien być przepisywany przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu ChLC - Infliksymab s.c. nie powinien być refundowany w skojarzeniu z lekiem biologicznym lub inhibitorem JAK w leczeniu ChLC - Infliksymab s.c. powinien być wynegocjowany tak, aby nie przekraczał kosztu programu lekowego leczenia najmniej kosztowną terapią biologiczną refundowaną w

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		<p>leczeniu osób dorosłych z umiarkowanie lub ciężko aktywną ChLC, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerują konwencjonalnej terapię.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Jedno podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III RCT (LIBERTY-CD) wykazało, że w porównaniu z placebo, leczenie infliksymabem podawanym s.c. przyniosło dodatkowe korzyści kliniczne u osób dorosłych z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią ChLC, u których odpowiedź na konwencjonalną terapię była niewystarczająca lub którzy jej nie tolerowali. Infliksymab s.c., w porównaniu z placebo, wiązał się ze statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawą w zakresie drugorzędowych wyników remisji klinicznej, w oparciu o wskaźnik Crohn's Disease Activity Index (CDAI) w 54. tygodniu (różnica między grupami = 32,1%; 95% przedział ufności [CI], 20,9 do 42,1) i odpowiedzi endoskopowej, w oparciu o centralną uproszczoną endoskopową skalę aktywności choroby (Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn Disease, SES-CD) w 54. tygodniu (różnica między grupami 34,7%; 95% CI, 24,2 do 43,5). Kluczowe drugorzędowe wyniki, odpowiedź CDAI-100, remisja kliniczna na podstawie bólu brzucha i częstości oddawania stolca, remisja endoskopowa na podstawie centralnego SES-CD i remisja bez kortykosteroidów, były również statystycznie istotnie na korzyść infliksymabu podawanego s.c. w 54. tygodniu.</p> <p>Pacjenci wskazali na potrzebę skutecznego leczenia, które zapewni wygodniejszą drogę podania, szybki dostęp dla pacjentów i lepszą jakość życia. CDEC zauważył, że infliksymab podawany s.c. może spełniać niektóre z potrzeb zidentyfikowanych przez pacjentów, zapewniając opcję terapii, która może być podawana w domu pacjenta; jednak CDEC nie mógł wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących wpływu infliksymabu s.c. w porównaniu z placebo na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) ze względu na znaczny spadek liczby pacjentów dostępnych do oceny w czasie i opisowy charakter analiz. CDEC zauważył, że w przypadku infliksymabu podawanego s.c. nie zaobserwowano żadnych nowych obaw związanych z bezpieczeństwem, jednak pozostała niepewność w związku z brakiem długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa.</p> <p>Przy przedłożonej przez sponsora cenie infliksymabu s.c. wynoszącej 19 357 \$ za pacjenta w roku indukcji (w przypadku indukcji lekiem Inflectra) i 15 424 \$ za pacjenta w kolejnych latach leczenia podtrzymującego, infliksymab s.c. zwiększyłby koszty dla planów lekowych w porównaniu z innymi lekami biopodobnymi infliksymabu iv. i adalimumabu, w oparciu o publicznie dostępne ceny. Nie ma wystarczających dowodów uzasadniających premię kosztową dla infliksymabu s.c. w porównaniu z najmniej kosztowną terapią biologiczną refundowaną w leczeniu osób dorosłych z umiarkowanie lub ciężko aktywną ChLC, których choroba wykazała niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalną terapię.</p>
<p><b>CADTH WZJG 2024 (Kanada)</b></p>	<p>Leczenie podtrzymujące osób dorosłych z umiarkowanie lub ciężko aktywnym <b>wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)</b>, u których odpowiedź na leczenie była niewystarczająca lub nie tolerowały leczenia konwencjonalnego. Produkt Remsima s.c. powinien być stosowany wyłącznie jako leczenie podtrzymujące po zakończeniu okresu indukcji infliksymabem dożylnym.</p>	<p><b><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></b></p> <p>CEDC zaleca, aby infliksymab podawany s.c. był refundowany jako leczenie podtrzymujące u osób dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na konwencjonalną terapię, jeśli spełnione są warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kwalifikowalność do refundacji infliksymabu s.c. powinna opierać się na kryteriach stosowanych przez każdy z publicznych planów lekowych dla terapii biologicznych w leczeniu osób dorosłych z umiarkowanie lub ciężko aktywnym WZJG, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na konwencjonalną terapię.</li> <li>- Pacjent musi osiągnąć odpowiedź kliniczną na terapię indukcyjną infliksymabem i.v. w 10. tygodniu leczenia, aby kontynuować terapię podtrzymującą infliksymabem s.c.</li> <li>- Ocenę wznowienia po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzać co rok. Pacjent musi utrzymać odpowiedź kliniczną na leczenie, aby kontynuować otrzymywanie infliksymabu s.c.</li> <li>- Infliksymab s.c. powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu WZJG.</li> <li>- Infliksymab s.c. nie powinien być refundowany w połączeniu z innymi zaawansowanymi opcjami leczenia WZJG, takimi jak terapie biologiczne, modulatory receptora 1-fosforanu sfingozyny lub inhibitory JAK.</li> <li>- Cena infliksymabu s.c. powinna być negocjowana w taki sposób, aby nie przekraczała kosztu programu lekowego leczenia najmniej kosztowną terapią biologiczną refundowaną w leczeniu osób dorosłych z WZJG o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne.</li> </ul> <p>Uzasadnienie</p> <p>Jedno podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III RCT (LIBERTY-UC) wykazało, że w porównaniu z placebo, leczenie infliksymabem podawanym s.c. przyniosło dodatkowe korzyści kliniczne u osób dorosłych z umiarkowanie lub ciężko aktywną postacią WZJG, u których odpowiedź na konwencjonalną terapię była</p>



Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		<p>niewystarczająca lub którzy jej nie tolerowali. Podawanie infliksymabu s.c. w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie i klinicznie poprawą w zakresie pierwszorzędowego wyniku remisji klinicznej w oparciu o zmodyfikowany wynik w skali Mayo w 54. tygodniu (różnica między grupami = 21,1%; 95% przedział ufności [CI], 11,8 do 29,3). Kluczowe drugorzędowe wyniki, odpowiedź kliniczna na podstawie zmodyfikowanej punktacji Mayo, poprawa endoskopowo-histologiczna błony śluzowej na podstawie zmodyfikowanej punktacji Mayo i Robarts Histopathology Index oraz remisja bez kortykosteroidów, również były statystycznie istotnie korzystne dla infliksymabu podawanego s.c. w 54. tygodniu.</p> <p>Pacjenci wskazali na potrzebę skutecznego leczenia, które zapewnia wygodniejszą drogę podania, szybki dostęp dla pacjentów i lepszą jakość życia. CDEC zauważył, że infliksymab s.c. może zaspokajać niektóre z potrzeb wskazanych przez pacjentów, zapewniając opcję leku s.c., który może być podawany w domu pacjenta; jednak CDEC nie mógł wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących wpływu infliksymabu s.c. w porównaniu z placebo na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) ze względu na znaczny spadek liczby pacjentów dostępnych do oceny w czasie i opisowy charakter analiz. CDEC zauważył, że nie zaobserwowano żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania infliksymabu s.c., jednak pozostała niepewność w związku z brakiem długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa.</p> <p>Przy przedłożonej przez sponsora cenie infliksymabu s.c. wynoszącej 19 357 \$ na pacjenta w roku indukcji (w przypadku indukcji lekiem Inflectra) i 15 424 \$ na pacjenta w kolejnych latach leczenia podtrzymującego, infliksymab s.c. zwiększyłby koszty dla planów lekowych w porównaniu z innymi lekami biopodobnymi infliksymabu podawanymi dożylnie i lekami biopodobnymi adalimumabu, w oparciu o publicznie dostępne ceny. Nie ma wystarczających dowodów uzasadniających premię kosztową dla infliksymabu s.c. w porównaniu z najmniej kosztowną terapią biologiczną refundowaną w leczeniu osób dorosłych z WZJG o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na konwencjonalną terapię.</p>
HAS 2020 (Francja)	<p><b>ChLC, WZJG, ZZSK, ŁZS</b>, w zakresie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.</p> <p><b>Ciężka przewlekła łuszczyca plackowata (ŁP)</b>: po niepowodzeniu <math>\geq 2</math> metod leczenia (w tym niebiologiczne leczenie systemowe i fototerapia), oraz rozległa postać i/lub znaczący wpływ psychospołeczny.</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Komisja uznaje, że korzyści kliniczne infliksymabu s.c. we wskazaniach ChLC, WZJG, ZZSK, ŁZS w zakresie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, oraz we wskazaniu ciężka przewlekła ŁP (po niepowodzeniu <math>\geq 2</math> metod leczenia, oraz rozległa postać i/lub znaczący wpływ psychospołeczny) są <u>umiarkowane</u>.</p> <p><u>Dodatkowa korzyść kliniczna</u>: brak dodatkowej korzyści klinicznej względem dożylniej postaci leku (lek Remicade i biopodobne leki, w tym Remsima). <b>(ASMR V)</b></p> <p>Wzięto pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wykazanie równoważności (<i>non-inferiority</i>) infliksymabu s.c., jako terapii podtrzymującej w dawce 120 mg co 2 tygodnie, w porównaniu z infliksymabem i.v., w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni, pod względem parametrów farmakokinetycznych u pacjentów z ChLC lub WZJG,</li> <li>- wykazanie <i>non-inferiority</i> infliksymabu s.c. w porównaniu do infliksymabu i.v. w klinicznym punkcie końcowym w pierwotnym wskazaniu leku (RZS)</li> <li>- krótkoterminowy profil bezpieczeństwa (dane dostępne do 54. Tyg.) zbliżony do profilu dla drogi dożylniej, z wyjątkiem częstszych reakcji miejscowych w miejscu wstrzyknięcia w przypadku drogi podskórnej,</li> </ul> <p>Oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niepewność w odniesieniu do długoterminowego bezpieczeństwa, ze względu na większą ekspozycję na infliksymab drogą s.c. niż drogą i.v.</li> <li>- brak porównawczych danych klinicznych dla infliksymabu s.c. w porównaniu z infliksymabem i.v. w ChLC, WZJG, ZZSK, ŁZS i ŁP.</li> </ul>
	<p><b>ŁP</b> w innych warunkach wskazania niż ww.</p>	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>Komisja uznaje, że korzyści kliniczne w innych sytuacjach klinicznych ŁP niż ww. są niewystarczające aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych</p>
HAS ŁP 2022 (Francja)	<p>Umiarkowana do ciężkiej ŁP u dorosłych pacjentów w przypadku niepowodzenia, przeciwwskazania lub nietolerancji innych ogólnoustrojowych metod leczenia, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub psoralenu z ultrafioletem A (puwterapia).</p>	<p><b>Re-ewaluacja pozytywna - Utrzymanie pozytywnej opinii o refundacji w całym zakresie wskazań dopuszczenia do obrotu.</b></p> <p><u>Korzyści kliniczne (SMR)</u>:</p> <p>- <u>umiarkowane</u> – we wskazaniach w zakresie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla infliksymabu s.c., uzasadnione brakiem danych klinicznych oceniających infliksymab s.c. w łuszczyce plackowatej, wykazaniem skuteczności w oparciu o dostępne dane farmakokinetyczne w porównaniu z infliksymabem i.v. w innych wskazaniach (RZS, ChLC i krwotoczne zapalenie odbyticy) oraz wykazaniem <i>non-inferiority</i> pod względem odpowiedzi klinicznej infliksymabu s.c. w porównaniu z</p>

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		<p>infliksymabem i.v. w pierwotnym wskazaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (RZS).</p> <p><u>Dodatkowa korzyść kliniczna</u> (ASMR): brak zmian względem poprzedniej oceny (<u>brak</u> dodatkowej korzyści – HAS 2020)</p>
NCPE 2020 (Irlandia)	Dorośli pacjenci z ChLC, WZJG, ZZSK ŁZS, ŁP ze wskazaniami zgodnie ze wskazaniami do stosowania preparatu dożylnego	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>NCPE nie rekomenduje refundowania leku Remsima s.c. w zaproponowanej cenie u dorosłych pacjentów z ChLC, WZJG, ZZSK ŁZS, ŁP ze wskazaniami zgodnie ze wskazaniami do stosowania preparatu dożylnego.</p>
PBAC 2020 (Australia)	<p>Leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ChLC (o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego),</li> <li>RZS (w skojarzeniu z MTX u chorych z aktywną chorobą pomimo leczenia MTX, oraz, z aktywną chorobą, którzy nie otrzymywali wcześniej MTX),</li> <li>WZJG (z aktywną chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego)</li> </ul>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>PBAC zalecił umieszczenie infliksymabu s.c. w wykazie leków w leczeniu ciężkiego aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), umiarkowanego do ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) i ciężkiej opornej na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) na podstawie minimalizacji kosztów w stosunku do infliksymabu podawanego dożylnie (i.v.). Rekomendacja PBAC dotycząca umieszczenia w wykazie opierała się między innymi na ocenie, że efektywność kosztowa infliksymabu s.c. byłaby akceptowalna, gdyby była zminimalizowana pod względem kosztów w porównaniu z infliksymabu i.v.</p>
	<p>Leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktywnym ZZSK</li> <li>ŁZS w skojarzeniu lub bez skojarzenia z MTX, w populacji chorych z aktywną, postępującą chorobą, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na LMPCh</li> <li>ŁP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu fototerapii lub konwencjonalnych leków ogólnoustrojowych</li> <li>złożona oporna na leczenie przetokowa choroba Leśniowskiego-Crohna (RFCD)</li> </ul>	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>PBAC <b>nie zalecił</b> umieszczenia infliksymabu s.c. na liście dla ZZSK, przewlekłej ŁP, ŁZS i RFCD. PBAC wskazał, że nie było badań klinicznych oceniających skuteczność infliksymabu s.c. u pacjentów z tymi schorzeniami i nie uznał ekstrapolacji dowodów klinicznych z RZS, WZJG i ChLC na ZZSK, ŁP, ŁZS i RFCD za wystarczającą. PBAC uznał jednak, że hipoteza <i>non-inferiority</i> IFX s.c. do IFX i.v. w ŁZS, przewlekłej ŁP, RFCD i ZZSK nie została odpowiednio podparta, biorąc pod uwagę brak badań klinicznych oceniających skuteczność IFX s.c. u pacjentów z tymi schorzeniami oraz wyższą dawkę IFX i.v. zalecaną dla tych pacjentów.</p>
PBAC 2022 (Australia)	<p>Leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ZZSK</li> <li>Ciężka aktywna ŁZS</li> <li>Ciężka przewlekła ŁP</li> <li>złożona oporna na leczenie przetokowa choroba Leśniowskiego-Crohna (RFCD)</li> </ul>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>PBAC zalecił umieszczenie infliksymabu s.c. w wykazie leków stosowanych w leczeniu ZZSK, ciężkiej przewlekłej ŁP, ciężkiego aktywnego ŁZS i złożonej opornej na leczenie przetokowej choroby Leśniowskiego-Crohna (RFCD) na podstawie minimalizacji kosztów w stosunku do IFX podawanego dożylnie (i.v.).</p> <p>PBAC zauważył, że wniosek oparto na wspierających badaniach obserwacyjnych i badaniu modelowania PK w celu ustalenia równoważności infliksymabu s.c. z infliksymabem i.v. PBAC przyjął, że wniosek o „równoważności” (<i>non-inferiority</i>) skuteczności i bezpieczeństwa IFX s.c. był przypuszczalnie uzasadniony w oparciu o przedstawione badania kliniczne i badanie modelowania farmakokinetycznego. PBAC przyjmuje założenia oszacowań finansowych za uzasadnione i zauważył, że w ciągu pierwszych 6 lat przynosi oszczędności netto rzędu od 0 do &lt;10 mln \$.</p> <p>Pozytywną rekomendację przyjęto na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów (vs infliksymab i.v.) ponieważ nie oczekuje się, że infliksymabu s.c. zapewni</p>

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		znaczącą i klinicznie istotną poprawę skuteczności lub zmniejszenie toksyczności w porównaniu z infliksymabem i.v., lub nie oczekuje się, że zaspokoi wysoką i pilną niezaspokojoną potrzebę kliniczną, biorąc pod uwagę alternatywną terapię.
Skróty: ChLC – Choroba Leśniowskiego-Crohna, ŁZS – Łuszczycowe zapalenie stawów, RZS – reumatoidalne zapalenie stawów, WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ŁP – przewlekła łuszczyca plackowata, ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, s.c. – postać podskórna, i.v. – postać dożylna, <i>non-inferiority</i> – hipoteza nie mniejszej skuteczności; RFCD – złożona oporna na leczenie przetokowa choroba Leśniowskiego-Crohna; ASMR – kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu); SMR – wartość kliniczna leku (fr. Service medical rendu)		

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 62. Warunki finansowania leku Remsima w ocenianych wskazaniach ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK		
Belgia	TAK	TAK		
Bułgaria	NIE	NIE		
Chorwacja	TAK	TAK		
Cypr	NIE	NIE		
Czechy	TAK	TAK		
Dania	NIE	NIE		
Estonia	NIE	NIE		
Finlandia	TAK	TAK		
Francja	TAK	TAK		
Grecja	TAK	TAK		
Hiszpania	NIE	NIE		
Holandia	NIE	NIE		
Irlandia	NIE	NIE		
Islandia	TAK	TAK		
Liechtenstein	NIE	NIE		
Litwa	NIE	NIE		
Luksemburg	TAK	TAK		
Łotwa	NIE	NIE		
Malta	NIE	NIE		
Niemcy	TAK	TAK		
Norwegia	TAK	TAK		
Portugalia	NIE	NIE		
Rumunia	TAK	TAK		
Słowacja	NIE	NIE		
Słowenia	NIE	NIE		
Szwajcaria	NIE	NIE		
Szwecja	NIE	NIE		
Węgry	TAK	TAK		
Włochy	NIE	NIE		

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; ND, nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Remsima (infliksymbab) jest refundowany zgodnie ze wskazaniami określonymi w ChPL, w 13 krajach UE i EFTA.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 6.11.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 6.11.2024 r.) oraz z dnia 15.01.2025 r. (data wpływu do AOTMiT 15.01.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg, 1 ml, GTIN 05996537011259 podawanego podskórnie (s.c.) w populacji dorosłych, w ramach sześciu programów lekowych:

- B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08) (znak pisma MZ: PLR.4500.3245.2024.11.RBO);
- B.35. Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) (znak pisma MZ: PLR.4500.3244.2024.12.RBO);
- B.36. Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45) (znak pisma MZ: PLR.4500.3243.2024.11.RBO);
- B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0) (znak pisma MZ: PLR.4500.3242.2024.12.RBO);
- B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) (znak pisma MZ: PLR.4500.3246.2024.24.DWI);
- B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) (znak pisma MZ: PLR.4500.3241.2024.20.DWI).

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest infliksymab (INF) w postaci dożylniej (i.v.).

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo infliksymabu w podaniu podskórnym (s.c.) w porównaniu do infliksymabu w podaniu dożylnym (i.v.):

- badanie CT-P13 3.5 (Westhovens 2021, EMA EPAR 2019) – RCT, podwójnie zaślepienie, podwójnie pozorowane (maskowane), w celu wykazania nie mniejszej skuteczności (hipoteza *non-inferiority*) INF s.c. w porównaniu do INF i.v. w populacji chorych na RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat (MTX);
- badanie CT-P13 1.6 (Schreiber 2021, EMA EPAR 2020) – RCT, otwarte, w celu wykazania nie mniejszej skuteczności (hipoteza *non-inferiority*) INF s.c. w porównaniu z INF i.v. w populacji chorych na nieswoistą chorobę zapalną jelit (NChZJ).

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono:

- 4 badania wtórne: Caporali 2021, Chetwood 2024, Elford 2024, Peyrin-Biroulet 2024
- 2 badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE): REMSWITCH (Buisson 2023) i REMSWITCH-LT (Buisson 2024)

### Skuteczność

- Badanie CT-P13 3.5

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP w 22. tyg. względem wartości początkowych, dla której uzyskano różnicę pomiędzy grupami wynoszącą 0,27 (95% CI: 0,02; 0,52). Zgodnie z założeniami analizy statystycznej, uzyskany wynik potwierdził hipotezę *non-inferiority* (dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy między grupami była wyższa od marginesu -0,6 wymaganego do potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*), co wskazuje, że **INF w podaniu podskórnym wykazał nie gorszą skuteczność względem INF w podaniu dożylnym w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego.**

Wartości wskaźnika DAS 28-CRP oraz DAS 28-OB ulegała redukcji w obydwu badanych grupach do 54. tygodnia badania – utrzymywała się na podobnym poziomie w grupie otrzymującej INF s.c. oraz w grupie otrzymującej INF i.v. do 30. tygodnia badania, a także do 54. tyg. badania, po zmianie leczenia INF i.v. → INF s.c.

W 30. tygodniu badania u 92,7% chorych w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz u 83,3% chorych w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. osiągnięto dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-CRP. Zarówno w 22., jak i 30. tygodniu badania dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR-OB osiągnięto u zbliżonego odsetka chorych w obu badanych grupach. W 54. tygodniu badania dobrą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie zarówno wg kryteriów EULAR- CRP jak i EULAR-OB osiągnięto u podobnego odsetka chorych w obu grupach.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 była liczbowo niewiele większa w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v., natomiast zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70 była podobna w obu grupach w 22. i 30. tyg. badania, co może wskazywać na zbliżoną skuteczność INF w postaci podskórnej oraz w postaci dożylniej w ramach leczenia podtrzymującego. W 54. tyg. badania, raportowano również zbliżone odsetki odpowiedzi wg ACR20, ACR50 i ACR70 między grupą INF s.c. a INF i.v. → INF s.c.

Średnia zmiana wyniku (redukcja) w skali CDAI oraz skali SDAI względem wartości początkowych były zbliżone, liczbowo nieco wyższe w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. względem grupy, która kontynuowała stosowanie INF i.v. w 22. i 30. tyg. badania, jak również w 54. tyg. badania.

W ramach oceny jakości życia pacjentów uzyskano zbliżoną redukcję średniego wyniku względem wartości początkowej w kwestionariuszu HAQ w obu grupach badania (INF s.c., INF i.v.), która utrzymywała się na podobnym poziomie w 22. oraz 30 tyg. badania. Odnotowano również zbliżone pomiędzy grupami badania wartości redukcji średniego wyniku w 54 tyg. badania, numerycznie nieco wyższe niż we wcześniejszych punktach czasowych oceny.

Odnotowano wzrost w średnim wyniku względem wartości początkowej w kwestionariuszu SF-36 zarówno w skali fizycznej (PCS), jak i psychicznej (MCS) w obu grupach INF na zbliżonym poziomie w 22. i 30 tyg. badania, oraz nieco większy numeryczny wzrost średniej w obu grupach INF s.c., INF i.v. w 54 tyg. badania. Powyższe wyniki redukcji średniego wyniku względem wartości początkowych w kwestionariuszu HAQ oraz wzrostu średniego wyniku SF-36 PCS oraz SF-36 MCS wskazują na poprawę jakości życia pacjentów, sugerując zbliżoną skuteczność INF w podaniu podskórnym oraz dożylnym, utrzymującą się w czasie.

Średnia redukcja względem wartości początkowych w zakresie biomarkerów stanu zapalnego tj. CRP oraz czynnika reumatoidalnego była zbliżona w obu grupach INF i.v. i INF s.c. zarówno w 22. i 30. tyg. obserwacji, osiągając nieco wyższe wartości redukcji w 54. tyg., również zbliżone pomiędzy grupami badania. Powyższe może wskazywać na zbliżoną skuteczność INF i.v. i INF s.c., która utrzymuje się w czasie.

- Badanie CT-P13 1.6

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu CT-P13 1.6 oceniano w populacji farmakokinetycznej. Wyniki przedstawiono łącznie dla populacji chorych na WZJG i ChLC. Wyższe  $C_{trough}$  INF w surowicy w 22. tyg. raportowano w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Według przeprowadzonej analizy kowariancji, dolna granica przedziału ufności dla stosunku geometrycznych LSMs przekroczyła 80% wymagane do potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*.

$C_{trough}$  w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. przekroczyło stężenie terapeutyczne określone dla infliksymabu (5 µg/ml).

Odpowiedź CDAI-70 zdefiniowano jako redukcję wyniku CDAI o  $\geq 70$  punktów względem wartości początkowej. Odpowiedź CDAI-100 zdefiniowano jako redukcję wyniku CDAI o  $\geq 100$  punktów względem wartości początkowej. Remisję kliniczną zdefiniowano jako bezwzględny wynik CDAI  $< 150$  punktów.

Odsetek chorych na ChLC, którzy osiągnęli CDAI-70, CDAI-100 oraz CDAI  $< 150$  punktów w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. 120 mg był zbliżony lub nieznacznie wyższy zarówno dla 22. jak i 30. tyg. badania w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Odpowiedź kliniczną według CDAI-70 oraz CDAI-100 w 54. tyg. w grupie INF s.c. vs INF i.v. → INF s.c. raportowano odpowiednio u 75,0% vs 68,0% oraz 70,0% vs 64,0% chorych. Remisję kliniczną (CDAI  $< 150$ ) w 54. tyg. badania raportowano u 60,0% chorych w grupie INF s.c. oraz u 56,0% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

Dodatkowo, średnia zmiana wyniku CDAI względem wartości początkowych była zbliżona między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. i grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. zarówno dla 22. jak i 30. tyg., a także po zmianie leczenia z postaci dożylniej INF na postać podskórną między grupą INF s.c. oraz INF i.v. → INF s.c. w 54. tyg. badania.

Odpowiedź kliniczną w całkowitej skali Mayo zdefiniowano jako redukcję o  $\geq 30\%$  i o  $\geq 3$  punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o  $\geq 1$  punkt w bezwzględnej podskali krwawienia z odbytu lub osiągnięciem wyniku 0. lub 1. pkt w tej podskali.

Odpowiedź kliniczną w częściowej skali Mayo zdefiniowano jako redukcję o  $\geq 2$  punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o  $\geq 1$  punkt w bezwzględnej podskali krwawienia z odbytu lub osiągnięciem wyniku 0. lub 1. pkt w tej podskali.

Remisję kliniczną zdefiniowano jako całkowity wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punkty bez indywidualnego wyniku cząstkowego przekraczającego 1 punkt lub częściowy wynik w skali Mayo wynoszący  $\leq 1$  punkt.

Zarówno dla wyniku w całkowitej jak i częściowej skali Mayo, raportowano nieznacznie wyższe odsetki chorych z odpowiedzią oraz remisją kliniczną w 22. i 30. tyg., w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymywała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. Skuteczność INF s.c. utrzymywała się również w 54. tyg. badania w obu grupach (INF s.c. i INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.).

Warto również zaznaczyć, że średnia zmiana zarówno w całkowitym jak i częściowym wyniku w skali Mayo względem wartości początkowych była zbliżona między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. i grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. dla każdego z analizowanych okresów obserwacji.

Wygojenie błony śluzowej ocenianej w populacji chorych na WZJG stanowiło w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy. Wygojenie błony śluzowej oceniano za pomocą 4-punktowej podskali endoskopowej Mayo. Wygojenie błony śluzowej zdefiniowano jako bezwzględny wynik endoskopowy wynoszący 0. lub 1.

W 22. tyg. odsetek chorych z wygojeniem błony śluzowej był nieznacznie wyższy w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. W 54. tyg. badania odsetek chorych z wygojeniem błony śluzowej był porównywalny w grupie INF s.c. i INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SIBDQ w populacji chorych na WZJG oraz ChLC stanowiła w badaniu CT-P13 1.6 drugorzędowy punkt końcowy.

Kwestionariusz SIBDQ składa się z 10 pytań oceniających stan fizyczny, społeczny i emocjonalny. Wyniki kwestionariusza SIBDQ zawierają się w przedziale od 1 (najgorsza jakość życia) do 7 (najlepsza jakość życia). Im większa średnia zmiana wyniku SIBDQ względem wartości początkowych tym skuteczniejsze leczenie chorych.

Średnia poprawa wyniku SIBDQ względem wartości początkowych była podobna między grupą, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji (w najdłuższym okresie obserwacji średnia zmiana wyniku wyniosła 15,5 w grupie INF s.c. oraz 16,3 w grupie INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.).

### Bezpieczeństwo

- Badanie CT-P13 3.5

W badaniu CT-P13 3.5 w czasie 30. tyg. obserwacji raportowano 1 zgon w grupie chorych, którzy w ramach leczenia podtrzymującego otrzymywali INF s.c. (z powodu toksycznego zapalenia wątroby i niewydolności wątroby, spowodowanego dziedziczną hemochromatozą) oraz 2 (1,1%) zgony w grupie chorych, którzy kontynuowali stosowanie INF i.v. W czasie 54. tyg. leczenia odnotowano 2 (1,1%) dodatkowe zgony, które wystąpiły po zmianie leczenia z INF i.v. 3 mg/kg na INF s.c.

W okresie 30. tyg. obserwacji pacjentów w badaniu CT-P13 3.5 występowanie  $\geq 1$  TEAE raportowano u 36,5% oraz 42,7% chorych odpowiednio w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. oraz w grupie, kontynuującej stosowanie INF i.v. Należy podkreślić, że większość zgłaszanych TEAE do 30. tyg. badania miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany według klasyfikacji CTCAE.

W czasie 54. tyg. obserwacji TEAE raportowano u 54,8% oraz 66,9% chorych odpowiednio w grupie INF s.c. oraz INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c. TEAE związane z badanym lekiem odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach zarówno w okresie obserwacji 30 tyg. (25,3% vs 21,3%), jak również 54 tyg. (43,5% vs 41,1%).

Występowanie ciężkich TEAE raportowano odpowiednio u 1,8% i 3,9% pacjentów w grupie INF s.c. oraz INF i.v. w 30 tyg. obserwacji oraz u 3,6% i 7,4% odpowiednio w grupie INF s.c. i INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c. w 54 tyg. okresie obserwacji.

Występowanie TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia raportowano u 0,6% i 5,1% pacjentów odpowiednio w grupie INF s.c. i INF i.v. (okres obserwacji: 30 tyg.) oraz u 3,6% i 8% pacjentów odpowiednio w grupie INF s.c. i INF i.v. → INF s.c. w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (54 tyg.).

Najczęściej raportowane TEAE w 54. tyg. obserwacji obejmowały zdarzenia z kategorii: zakażeń i zarażeń pasożytniczych (INF s.c.: 17,9% vs INF i.v. → INF s.c.: 22,9%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (17,9% vs 12,6%), zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (4,2% vs 5,1%), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (4,2% vs 3,4%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (3,6% vs 1,7%), zaburzeń układu nerwowego (3,6% vs 4%) oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (3% vs 5,7%).

- Badanie CT-P13 1.6

W czasie 54. tyg. leczenia w badaniu CT-P13 1.6 nie raportowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie chorych przyjmujących INF s.c. jak i INF i.v. → INF s.c.

Do 30. tyg. badania TEAE raportowano u zbliżonej liczby chorych w obu grupach – 57,6% oraz 49,2% odpowiednio w grupie INF s.c. oraz grupie kontynuacji INF i.v. (TEAE związane z leczeniem odpowiednio u 33% i 23% pacjentów). W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (do 54. tyg.) TEAE raportowano u 74,2% chorych w grupie INF s.c. oraz 58,5% chorych w grupie INF i.v. → INF s.c.

Występowanie ciężkich TEAE do 30. tyg. raportowano odpowiednio u 3,0% chorych w grupie INF s.c. oraz u 6,2% w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v. W grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. wszystkie ciężkie TEAE uznano za niezwiązane z leczeniem.

Występowanie TEAE prowadzących do przerwania leczenia raportowano u 4,6% pacjentów w grupie, która kontynuowała stosowanie INF i.v., natomiast w grupie INF s.c. do 30. tyg. badania nie odnotowano takich zdarzeń.

W 54. tyg. okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ciężkich TEAE oraz TEAE prowadzących do przerwania leczenia pomiędzy grupami badania.

### **Większość zgłoszonych TEAE w czasie fazy podtrzymującej badania miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany według klasyfikacji CTCAE.**

Do 30. tyg. badania, istotnie statystycznie częściej w grupie, która w ramach leczenia podtrzymującego otrzymała INF s.c. w porównaniu z grupą, która kontynuowała stosowanie INF i.v. raportowano TEAE zaklasyfikowane jako zlokalizowane ISR (16,7% vs 1,5%, NNH=6).

Najczęściej występujące TEAE (u  $\geq$  2% chorych w co najmniej jednej grupie) do 30. tyg. badania raportowano dla zdarzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (INF s.c.: 16,7% vs INF i.v.: 16,9%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (7,6% vs 3,1%), zaburzeń układu nerwowego (4,5% vs 7,7%), zaburzeń naczyńniczych (3% vs 1,5%), zaburzeń żołądka i jelit (22,7% vs 15,4%), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (12,1% vs 16,9%), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (1,5% vs 10,8%, różnica IS; NNT=12), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (19,7% vs 7,7%, różnica IS, NNH=8) oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (1,5% vs 4,7%).

Różnice istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej raportowano dla zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. Dla pozostałych TEAE różnice między badanymi grupami nie były istotne statystycznie.

### **Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu**

W odnalezionych dokumentach wytycznych praktyki klinicznej zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa (w tym infliksymabu – INF, jako jednej z opcji terapeutycznych) w leczeniu pacjentów z RZS (EULAR 2022, ACR 2021), w leczeniu dorosłych pacjentów z ŁZS (EULAR 2024, PANLAR 2024, GRAPPA 2021), w leczeniu chorych z aktywnym ZZSK z niezadowolającą odpowiedzią na standardowe leczenie (ASAS-EULAR 2022, PANLAR 2023, ACR/SAA/SPARTAN 2019) oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą (PTD 2020, EroGuiDerm 2024, AD-NPF 2019). W żadnym z ww. dokumentów, nie odniesiono się do podskórnej drogi podania INF.

W leczeniu dorosłych pacjentów z ChLC zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa (w tym INF i adalimumabu), obok wedolizumabu, ustekinumabu oraz upadacytynibu, jako jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w indukcji i podtrzymaniu remisji (PTG-E 2021, ECCO 2024, AGA 2021). W rekomendacjach ECCO 2024 odniesiono się do podskórnej drogi podania INF, wskazując, iż jest to skuteczna opcja w ramach leczenia podtrzymującego dla osób reagujących na dożylną indukcję INF.

W odnalezionych dokumentach zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa (w tym INF, adalimumabu i golimumabu), obok wedolizumabu, ustekinumabu oraz tofacytynibu, jako jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w indukcji i podtrzymaniu remisji, w leczeniu pacjentów z WZJG (PTG-E 2023, ECCO 2022,



AGA 2024). W rekomendacjach AGA 2024 odniesiono się do podskórnej drogi podania INF, wskazując, iż postaci do podawania podskórnego INF wykazały porównywalną skuteczność do odpowiednich dawek podtrzymujących podawanych dożylnie. W rekomendacjach PTG-E 2023 wskazano na fakt, iż ostatnio w Europie została dopuszczona także podskórna forma leku.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie 2-letnim infliksymab podskórny (INF s.c.) vs. infliksymab dożylny (INF i.v.). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną).

Stosowanie INF s.c. w miejsce INF i.v. jest droższe o 7,29 tys. zł we wskazaniu ChLC, o 11,51 tys. zł we wskazaniu RZS, droższe o 10,19 tys. zł we wskazaniu ŁZS, droższe o 9,47 tys. zł we wskazaniu ZZSK, droższe o 8,51 tys. zł we wskazaniu ŁP oraz droższe o 2,39 tys. zł we wskazaniu WZJG.

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Ceny zgodne z art. 13 dla każdego ocenianego wskazania zaprezentowano w rozdziale 5.2.1. Najniższa oszacowana CZN Remsima s.c. zgodna z art. 13 wynosi [REDAKTOWANE] – jest to CZN, przy której warunek określony w art. 13 UoR jest spełniony dla każdego z ocenianych wskazań.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

Technika analityczna, wybór komparatorów, założenia i struktura modelu prawidłowe. Model czytelny i uporządkowany. Działanie makr prawidłowe.

Jako podstawowe ograniczenie analizy wnioskodawca wskazuje przyjętą technikę analityczną, tj. analizę minimalizacji kosztów. Założenie o jednakowej skuteczności i bezpieczeństwie INF s.c. w porównaniu z INF i.v. przyjęto na podstawie badań RCT dot. ChLC, WZJG i RZS, w których nie wykazano istotnych statycznie i klinicznie różnic.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Remsima (infliksymab, INF) w postaci podskórnej w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszcyniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycą plackowatą i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przyjmując, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od 2025 roku. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima w podaniu podskórnym spowoduje wzrost wydatków NFZ o 3,05 mln zł w I roku i o 2,21 mln w II roku refundacji w wariacie prawdopodobnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Remsima wynosi 14,96 mln zł w I roku 39,40 mln zł w II roku refundacji w wariacie prawdopodobnym.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono opublikowane rekomendacje refundacyjne czterech krajów (australijskie PBAC, francuskie – HAS, irlandzkie – NCPE oraz kanadyjskie CADTH).

HAS zwraca uwagę, że istnieją korzyści kliniczne INF s.c., jednak nie ma dodatkowej korzyści klinicznej tej postaci leku w porównaniu do postaci i.v. Zaznaczono również, że brak jest bezpośredniego porównania z postacią INF i.v. (w WZJG, ZZSK, ŁZS i ŁP) oraz innymi dostępnymi metodami leczenia (dla RZS). Uznano, że korzyści stosowania u pacjentów wcześniej nieleczonych w ŁP ( $\geq 2$  metod leczenia, w tym niebiologiczne leczenie systemowe i fototerapia) i w RZS (metotreksatem lub innymi LMPCh) są niewystarczające, aby uzasadnić finansowanie.

Rekomendacje CADTH były pozytywne, pod warunkiem, m.in. że koszt leczenia INF s.c. nie przekraczał kosztu leczenia najtańszą postacią INF i.v. (RZS) lub aby nie przekraczał kosztu programu lekowego leczenia najmniej kosztowną refundowaną terapią biologiczną (WZJG, ChLC).

Negatywne rekomendacje NCPE wynikają z zaproponowanej ceny leku.

PBAC ostatecznie rekomendował pozytywnie wszystkie oceniane wskazania (PBAC 2020, PBAC 2022 i PBAC RZS 2022), jednak początkowo rekomendacje dla ZZSK, ŁP i ŁZS były negatywne (PBAC 2020) ze względu na niewystarczające dowody dla hipotezy *non-inferiority* w porównaniu INF s.c. do INF i.v.

### **Uwagi do programów lekowych**

Nie zgłoszono żadnych uwag do treści propozycji programów lekowych B.33 (RZS), B.35 (ŁZS), B.36 (ZZSK) oraz B.47 (ŁP).

W toku prac analitycznych otrzymano uzasadnienie Konsultanta Krajowego w dz. gastroenterologii – prof. Jarosława Reguły dot. wprowadzenia zmian administracyjnych w programach lekowych dot. leczenia ChLC (PL B.32) oraz WZJG (PL B.55). Profesor wskazuje, że proponowana treść PL B.32 oraz B.55 nie wpłynie istotnie na liczebność pacjentów leczonych w ramach ww. programów, jak również na koszt leczenia tychże pacjentów. Wprowadzone zapisy są zmianami porządkującymi a ich zastosowanie, szczególnie w zakresie dawkowania produktów leczniczych, doprowadzi do większej elastyczności w dawkowaniu niektórych leków oraz możliwości stosowania leków biologicznych u kobiet w ciąży.

Dodanie zapisu, że dawkowanie poszczególnych produktów leczniczych w ramach PL B.32 i B.55 (w tym INF) powinno być zgodne nie tylko z ChPL, ale i rekomendacjami ECCO lub PTG-E.

Ogółem należy wskazać, iż schematy dawkowania leków finansowanych w programach przedstawione we wskazanych wytycznych klinicznych oraz odpowiednich ChPL są zgodne, jedynie w przypadku infliksymabu w zaleceniach PTG-E wskazano na możliwość stosowania schematu intensyfikacji dawkowania infliksymabu zwiększony w stosunku do schematu intensyfikacji przedstawionego w ChPL.

Ekspert kliniczny zaznaczył, iż intencją proponowanej zmiany jest umożliwienie leczenia pacjentek lekami zalecanymi w wytycznych klinicznych, a przeciwwskazaniami do stosowania zgodnie z odpowiednimi ChPL. Należy wskazać, iż w ChPL Entyvio (wedolizumab) oraz ChPL Stelara (ustekinumab) ciążą nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do terapii za pomocą ww. leków, zalecono jedynie unikanie stosowania wedolizumabu/ustekinumabu w okresie ciąży. Tym samym zgodnie z obecnie funkcjonującymi zapisami programu pacjentki w ciąży mogą formalnie być leczone wedolizumabem i ustekinumabem w ramach programu B.32 i B.55.

### Złagodzenie kryteriów kwalifikacji do PL B.55

Zaproponowane zmiany w PL są zgodne z zapisami wytycznych klinicznych. Nie są jednak zgodne z ChPL Remsima, gdzie wskazuje się, iż infliksymab jest zarejestrowany w umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci WZJG u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i (w PL proponuje się spójnik „lub”) 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

### Dodanie zapisów w PL B.55, w zakresie monitorowania leczenia

W rekomendacji PTG-E 2023 przedstawiono schematy leczenia zgodne z zaproponowanymi zmianami, z wyłączeniem mirikizumabu (w dokumencie nie odniesiono się do leczenia tym lekiem). Dodatkowo należy wskazać, iż zaproponowana zmiana ma charakter porządkujący, dodatkowe terminy oceny skuteczności w zakresie monitorowania leczenia zostały już uwzględnione w programie lekowym w ramach punktu „Określenie czasu leczenia w programie”.

### Usunięcie fragmentu zapisu w PL B.55, w zakresie monitorowania skuteczności leczenia dot. wyniku w skali endoskopowej Mayo

W odnalezionych wytycznych w ramach oceny odpowiedzi na leczenie wskazuje się na istotność poprawy stanu ogólnego pacjenta, rozumianą jako istotne zmniejszenie nasilenia objawów (PTG-E 2023) oraz na to, iż ostatecznym celem leczenia WZJG jest utrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem i uniknięcie niepełnosprawności. Jednakże w ramach diagnostyki oraz oceny terapii w ujęciu krótkoterminowym celem terapii jest uzyskanie odpowiedzi klinicznej potwierdzonej metodami obiektywnymi – w tym endoskopowymi (PTG-E 2023), ważne jest nie tylko zapewnienie szybkiej ulgi w objawach klinicznych, ale także osiągnięcie gojenia endoskopowego (ECCO 2022). W wytycznych AGA 2024 wskazano, że w ramach zaawansowanej terapii powinna być monitorowana poprawa/remisja endoskopowa w ciągu 6-12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

## **11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wymaganiami minimalnymi.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Bothorel 2024** Bothorel L., Laharie D., Poullenot F. et al., Persistence of subcutaneous versus intravenous infliximab in a real-life cohort: A propensity-score matched comparative analysis. *Dig Liver Dis.* 2024 Oct 7;S1590-8658(24)01014-4. doi: 10.1016/j.dld.2024.09.015. Epub ahead of print. PMID: 39379232
- Buisson 2023** Buisson A., Nachury M., Reymond M. et al., Effectiveness of Switching From Intravenous to Subcutaneous Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: the REMSWITCH Study, *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023, 21(9):2338-2346.e3
- Buisson 2024** Buisson A., Nachury M., Bazoge. et al., Long-term effectiveness and acceptability of switching from intravenous to subcutaneous infliximab in patients with inflammatory bowel disease treated with intensified doses: The REMSWITCH-LT study, *Aliment Pharmacol Ther.* 2024, 59(4):526-534
- Caporali 2021** Caporali R., Allanore Y., Alten R. et al., Efficacy and safety of subcutaneous infliximab versus adalimumab, etanercept and intravenous infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis, *Expert Rev Clin Immunol* 2021, 17(1):85-99
- Chetwood 2024** Chetwood J.D., Tran Y., Subramanian S., Smith P.J. et al., Intravenous Versus Subcutaneous Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 18, Issue 9, September 2024, Pages 1440–1449, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae059>
- Elford 2024** Elford A.T., Heldt R., Kamal S. et al., Systematic review with meta-analysis of the effectiveness of subcutaneous biologics versus intravenous biologics in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2025 Jan 1;37(1):47-54. doi: 10.1097/MEG.0000000000002850. Epub 2024 Sep 12. PMID: 39292973
- Ferreira 2024** Ferreira A.I., Lima Capela T., Arieira C. et al., Subcutaneous versus intravenous infliximab therapy - a real-world study: toward higher drug concentrations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024 Nov 1;36(11):1314-1318. doi: 10.1097/MEG.0000000000002835. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39166409
- Iborra 2024** Iborra M., Caballol B., Garrido A. et al., Subcutaneous infliximab cut-off points in patients with inflammatory bowel disease. Data from the ENEIDA registry. *J Crohns Colitis.* 2024 Aug 22;jjae127. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae127. Epub ahead of print. PMID: 39171615
- Schreiber 2021** Schreiber S., Ben-Horin S., Leszczyszyn J. et al., Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease., *Gastroenterology* 2021, 160(7):2340-2353
- Westhovens 2021** Westhovens R., Wiland P., Zawadzki M. et al., Efficacy, pharmacokinetics and safety of subcutaneous versus intravenous CT-P13 in rheumatoid arthritis: a randomized phase I/III trial, *Rheumatology (Oxford)* 2021, 60(5):2277-2287

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAD-NPF 2019** Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H. i in., Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics, *J Am Acad Dermatol* 2019, Vol. 80, No. 4: 1029-72.
- ACR 2021** ACR. Fraenkel L, Bathon JM, England BR i wsp. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2021; 73(7): 924–993. <https://rheumatology.org/rheumatoid-arthritis-guideline> [dostęp: 17.12.2024 r.]
- ACR/SA/SPARTAN 2019** Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, Haroon N, Borenstein D, Wang R, Biehl A, Fang MA, Louie G, Majithia V, Ng B, Bigham R, Pianin M, Shah AA, Sullivan N, Turgunbaev M, Oristaglio J, Turner A, Maksymowych WP, Caplan L. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Oct;71(10):1599-1613. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6764882/> [dostęp: 16.12.2024 r.]
- AGA 2021** Feuerstein JD, Ho EY, Schmidt E, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2021;160(7):2496-2508. doi:10.1053/j.gastro.2021.04.022 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8988893/pdf/nihms-1787991.pdf> [dostęp: 30.01.2025 r.]
- AGA 2024** Singh S, Loftus EV Jr, Limketkai BN, Haydek JP, Agrawal M, Scott FI, Ananthakrishnan AN; AGA Clinical Guidelines Committee. Electronic address: clinicalpractice@gastro.org. AGA Living Clinical Practice Guideline on Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2024 Dec;167(7):1307-1343. <https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2824%2905563-X> [dostęp: 03.02.2025 r.]
- ASAS/EULAR 2022** Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2022;0:1–16. doi:10.1136/ard-2022-223296 <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/82/1/19.full.pdf> [dostęp: 09.12.2024 r.]  
Gonczer G.: Leczenie spondyloartropatii osiowej. Podsumowanie wytycznych Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) i European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2022. *Med. Prakt.*, 2023; 3: 76-84. <https://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne/318276.leczenie-spondyloartropatii-osiowej-podsumowanie-wytycznych-asaseular-2022> [dostęp: 09.12.2024 r.]

- ECCO 2022** Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue 1, January 2022, Pages 2–17, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijab178>
- ECCO 2023** Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 17, Issue 1, January 2023, Pages 1–27, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijac115>
- ECCO 2024** Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1531-1555. doi:10.1093/ecco-jcc/ijae091
- ECCO-ESPGHAN 2020** van Rheenen P, Aloï M, AssaA, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 15, Issue 2, February 2021, Pages 171–194, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijaa161>.
- EroGuiDerm 2024** Nast. A., Spuls P.I., Dressler C.i in., EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris, *European Dermatology Forum*, September 2023, revised version March 2024. <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clv20jpg13acsxcjrux8329gn-0-euroguiderm-pso-gl-mar-2024.pdf> [dostęp: 10.12.2024 r.].
- EULAR 2022** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2022/11/10/ard-2022-223356.full.pdf> [dostęp: 17.12.2024 r.]
- EULAR 2024** Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, Boehncke WH, Esbensen BA, McInnes IB, McGonagle D, Winthrop KL, Balanescu A, Balint PV, Burmester GR, Cañete JD, Claudepierre P, Eder L, Hetland ML, Iagnocco A, Kristensen LE, Lories R, Queiro R, Mauro D, Marzo-Ortega H, Mease PJ, Nash P, Wagenaar W, Savage L, Schett G, Shoop-Worrall SJW, Tanaka Y, Van den Bosch FE, van der Helm-van Mil A, Zabotti A, van der Heijde D, Smolen JS. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 May 15;83(6):706-719. <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/83/6/706.full.pdf> [dostęp: 16.12.2024 r.].
- GRAPPA 2021** Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al.; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0. Epub 2022 Jun 27. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Dec;18(12):734. [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9244095/pdf/41584\\_2022\\_Article\\_798.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9244095/pdf/41584_2022_Article_798.pdf) [dostęp: 17.12.2024 r.].
- PANLAR 2023** Bautista-Molano W, Fernández-Ávila DG, Brance ML, Ávila Pedretti MG, Burgos-Vargas R, Corbacho I, Cosentino VL, Díaz Coto JF, Giraldo Ho E, Gomes Resende G, Gutiérrez LA, Gutiérrez M, Ibáñez Vodnizza SE, Jáuregui E, Ocampo V, Palleiro Rivero DR, Palominos PE, Pacheco Tena C, Quiceno GA, Saldarriaga-Rivera LM, Sommerfleck FA, Goecke Sariago A, Vera Barrezueta C, Vega Espinoza LE, Vega Hinojosa O, Citera G, Lozada C, Sampaio-Barros PD, Schneeberger E, Soriano ER. Pan American League of Associations for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Nov;19(11):724-737.
- PANLAR 2024** Fernández-Ávila DG, Bautista-Molano W, Brance ML, Ávila Pedretti MG, Vargas RB, Díaz Coto JF, Gutiérrez LA, Gutiérrez M, Ho EG, Ibáñez Vodnizza SE, Jáuregui E, Ocampo V, Palominos PE, Palleiro Rivero DR, Quiceno GA, Sommerfleck FA, Vega Espinoza LE, Hinojosa OV, Barrezueta CV, Corbacho I, Cosentino VL, Sariago AG, Resende GG, Saldarriaga-Rivera LM, Pacheco Tena CF, Citera G, Lozada C, Ranza R, Sampaio-Barros PD, Schneeberger E, Soriano ER; Pan American League of Associations for Rheumatology (PANLAR). Pan American League of Associations for Rheumatology Recommendations for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2024 Jun 1;51(6):563-576. <https://www.irheum.org/content/irheum/51/6/563.full.pdf> [dostęp: 16.12.2024 r.].
- PTD 2020** Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., I in., Łuszczycza. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1, *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 2020, 107(2).  
Reich A, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2020;107(2):110-137.
- PTG-E 2021** Łodyga M, Eder P, Gawron-Kiszka M, et al. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Gastroenterology Review. Praca specjalna*.  
Tłumaczenie artykułu: Łodyga M, Eder P, Gawron-Kiszka M, Dobrowolska A, Gonciarz M, Hartleb M, Kłopocka M, Małecka-Wojcieszko E, Radwan P, Reguła J, Zagórowicz E, Rydzewska G. Guidelines for the management of patients with Crohn's disease. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. *Gastroenterology Rev* 2021; 16 (4): 257–296. DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2021.110914>  
[https://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2022/06/Wytyczne\\_chorba-Crohna\\_PL-1.pdf](https://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2022/06/Wytyczne_chorba-Crohna_PL-1.pdf) [dostęp: 30.01.2025 r.]

- PTG-E 2023** Eder P, Łodyga M, Gawron-Kiszka M, et al. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Gastroenterology Review. Praca specjalna*.  
 Tłumaczenie artykułu: Eder P, Łodyga M, Gawron-Kiszka M, Dobrowolska A, Gonciarz M, Hartleb M, Kłopotka M, Małecka-Wojcieszko E, Radwan P, Reguła J, Zagórowicz E, Banasiewicz T, Durlik M, Rydzewska G. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. *Gastroenterology Rev* 2023; 18 (1): 1–42. DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2023.125882>.  
<https://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2023/09/wytyczne-PL-WZJG-2023-wersja-do-druku.pdf> [dostęp: 03.02.2025 r.]

#### Rekomendacje refundacyjne

- CADTH ChLC 2024** <https://www.cda-amc.ca/infliximab-5> [dostęp: 18.12.2024 r.]
- CADTH 2021 RZS** <https://www.cda-amc.ca/infliximab-4> [dostęp: 02.01.2025 r.]
- CADTH WZJG 2024** <https://www.cda-amc.ca/infliximab-6> [dostęp: 18.12.2024 r.]
- HAS 2020** [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3213533/fr/remsimab-infliximab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213533/fr/remsimab-infliximab) [dostęp: 29.01.2025]
- HAS RZS 2020** [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3191666/fr/remsimab-infliximab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191666/fr/remsimab-infliximab) [dostęp: 18.12.2024 r.]
- HAS ŁP 2022** [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3363308/fr/remsimab-infliximab-psoriasis-en-plaques-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3363308/fr/remsimab-infliximab-psoriasis-en-plaques-de-l-adulte) [dostęp: 18.12.2024 r.]
- HAS RZS 2021** [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3272779/fr/remsimab-sc-infliximab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3272779/fr/remsimab-sc-infliximab) [dostęp: 18.12.2024 r.]
- NCPE RZS 2020** <https://www.ncpe.ie/infliximab-remsimab-sc-hta-id-20012/> [dostęp: 18.12.2024 r.]
- NCPE 2020** <https://www.ncpe.ie/infliximab-remsimab-subcutaneous-hta-id-20042/> [dostęp: 18.12.2024 r.]
- PBAC RZS 2022** <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/infliximab-psd-11-2022.pdf> [dostęp: 18.12.2024 r.]
- PBAC 2022** <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/infliximab-psd-march-2022.pdf> [dostęp: 18.12.2024 r.]
- PBAC 2020** <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/infliximab-psd-nov-2020-addendum.pdf> [dostęp: 29.01.2025]

#### Pozostałe publikacje

- AWA Bimzelx OT.423.1.4.2024** Wniosek o objęcie refundacją leku Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.4.2024. Data ukończenia: 10 kwietnia 2024 r.  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/079/AWA/OT\\_4231\\_41\\_2022\\_SKYRIZI\\_ryzankizumab\\_LP\\_%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/079/AWA/OT_4231_41_2022_SKYRIZI_ryzankizumab_LP_%20BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 10.12.2024 r.]
- AWA Bimzelx OT.423.1.6.2024** Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Analiza weryfikacyjna. Nr OT.423.1.6.2024. Data ukończenia: 10.04.2024 r.  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/012/AWA/2024%2004%2010%20OT%20AWA%20Bimzelx%20BIP%201\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/012/AWA/2024%2004%2010%20OT%20AWA%20Bimzelx%20BIP%201_REOPTR.pdf) [dostęp: 16.12.2024 r.]
- AWA Entyvio OT.4231.50.2021** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.50.2021 Data ukończenia: 9 grudnia 2021 r. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7553-zlecenie-150-2021> [dostęp: 28.01.2025]
- AWA Jyseleca OT.4231.50.2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Jyseleca (filgotynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.50.2022. Data ukończenia: 09.12.2022r.  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/091/AWA/91\\_AWA\\_OT.4231.50.2022\\_Jyseleca\\_RZS\\_BP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/091/AWA/91_AWA_OT.4231.50.2022_Jyseleca_RZS_BP_REOPTR.pdf) [dostęp: 16.12.2024 r.]
- AWA Omvoh OT.423.1.30.2024** Wniosek o objęcie refundacją leku Omvoh (mirikizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.30.2024. Data ukończenia: 25.07.2024 r.  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/070/AWA/70\\_AWA\\_OT.423.1.30.2024\\_Omvoh\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/070/AWA/70_AWA_OT.423.1.30.2024_Omvoh_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 03.02.2025 r.]
- AWA Rinvoq OT.423.1.36.2023** Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.432.1.36.2023. Data ukończenia: 19.10.2023 r.  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/103/AWA/103\\_AWA\\_OT.423.1.36.2023\\_Rinvoq\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/103/AWA/103_AWA_OT.423.1.36.2023_Rinvoq_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 28.01.2025 r.]
- AWA Skyrizi OT.4231.41.2022** Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0). Analiza weryfikacyjna. Nr OT.4231.41.2022. Data ukończenia: 17.11.2022 r.  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/079/AWA/OT\\_4231\\_41\\_2022\\_SKYRIZI\\_ryzankizumab\\_LP\\_%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/079/AWA/OT_4231_41_2022_SKYRIZI_ryzankizumab_LP_%20BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 10.12.2024 r.]

<b>ChPL Entyvio</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio. Data ostatniej aktualizacji 16.04.2024 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 31.01.2025 r.]
<b>ChPL Humira</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Humira. Data ostatniej aktualizacji 06.12.2022 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 31.01.2025 r.]
<b>ChPL Rinvoq</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq. Data ostatniej aktualizacji 09.01.2025 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 31.01.2025 r.]
<b>ChPL Stelara</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Stelara. Data ostatniej aktualizacji 15.10.2024 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 31.01.2025 r.]
<b>ChPL Xeljanz</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Xeljanz. Data ostatniej aktualizacji 20.09.2024 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 05.02.2025 r.]
<b>ChPL Jyseleca</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Jyseleca. Data ostatniej aktualizacji 25.10.2024 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 05.02.2025 r.]
<b>ChPL Zeposia</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Zeposia. Data ostatniej aktualizacji 20.08.2024 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zeposia">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zeposia</a> [dostęp: 05.02.2025 r.]
<b>ChPL Omvoh</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Omvoh. Data ostatniej aktualizacji 04.02.2025 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 05.02.2025 r.]
<b>ChPL Remsima</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Remsima. Data ostatniej aktualizacji 21.01.2025 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/remxima-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/remxima-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 06.02.2025 r.]
<b>EMA EPAR 2019</b>	European Medicines Agency, Assessment Report on extension(s) of marketing authorisation, Remsima®, EMEA/H/C/002576/X/0062, 2019, 1-150
<b>EMA EPAR 2020</b>	European Medicines Agency, Extension of indication variation assessment report, Remsima®, EMEA/H/C/002576/II/0082, 2020, 1-157
<b>Interna Szczeklika / mp.pl (ChLC)</b>	Rydzewska G, Szczepanek M, Bartnik W. Choroba Leśniowskiego-Crohna. 15.07.2024 r. Medycyna praktyczna <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18</a> [dostęp: 28.01.2025]
<b>Interna Szczeklika 2024 (RZS)</b>	Filipowicz-Sosnowska, A., Goncerz, G. Reumatoidalne zapalenie stawów. Interna – Mały Podręcznik Szczeklika. 15.07.2024 r. <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.1">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.1</a> . [dostęp 31.12.2024]
<b>Interna Szczeklika 2024 (ŁZS)</b>	Kucharz, E.J., Szechiński, J., Goncerz, G. Łuszczycowe zapalenie stawów. Interna – Mały Podręcznik Szczeklika. 15.07.2024 r. <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.2">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.2</a> . [dostęp 31.12.2024]
<b>Interna Szczeklika 2024 (WZJG)</b>	Rydzewska G, Szczepanek M, Bartnik W. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego. 15.07.2024 r. <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.17">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.17</a> .
<b>Protokół nr 182</b>	Protokół nr 182 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (23.10.2024 r.), w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie. <a href="https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/zespoły-koordynacyjne/zespoły-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoly-z-posiedzen.9.html">https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/zespoły-koordynacyjne/zespoły-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoly-z-posiedzen.9.html</a> [dostęp 31.12.2024]
<b>Statystyki NFZ</b>	Statystyki NFZ – Programy lekowe <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms">https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms</a> [dostęp 02.01.2025]
<b>MPZ</b>	Mapy potrzeb zdrowotnych – Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych <a href="https://basiw.mz.gov.pl/">https://basiw.mz.gov.pl/</a> [dostęp: 13.01.2025]