

**Infliksymbab (Inflectra®)  
w leczeniu  
wrzodziejącego zapalenia jelita grubego**

**Analiza problemu decyzyjnego**



Warszawa  
wrzesień 2015





## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>4</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Biopodobieństwo</b> .....	<b>10</b>
<b>3 Populacja</b> .....	<b>11</b>
3.1 Definicja jednostki chorobowej .....	11
3.2 Klasyfikacja .....	11
3.2.1 Klasyfikacja montrealaska .....	11
3.2.2 Skala Mayo .....	11
3.2.3 Skala Truelove'a i Wittsa.....	12
3.2.4 Skala Rachmilewicza .....	13
3.3 Patogeneza i czynniki ryzyka.....	15
3.4 Epidemiologia .....	16
3.5 Historia naturalna i rokowanie .....	19
3.6 Objawy .....	21
3.7 Rozpoznanie i diagnostyka .....	22
3.8 Leczenie.....	24
3.9 Wytyczne dotyczące leczenia WZJG .....	25
3.9.1 Polskie Towarzystwo Gastroenterologii 2013 r. ....	25
3.9.2 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013/2015 r.....	26
3.9.3 European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2012 r. ....	30
3.9.4 American College of Gastroenterology (ACG) 2010 r. ....	30
3.9.5 Canadian Association of Gastroenterology (CAG) 2012/2015 r. ....	31
3.9.6 British Society of Gastroenterology 2011 r. ....	33
3.9.7 World Gastroenterology Organisation 2009 r.....	33
3.9.8 Podsumowanie.....	33
3.10 Rekomendacje refundacyjne.....	34
<b>4 Interwencja</b> .....	<b>37</b>
4.1 Infliksymab (Inflixtra®).....	37

4.1.1	Dane produktu .....	37
4.1.2	Zarejestrowane wskazania.....	37
4.1.3	Dawkowanie i sposób podania .....	39
4.1.4	Mechanizm działania .....	40
4.1.5	Przeciwwskazania .....	40
4.1.6	Przedawkowanie.....	40
4.1.7	Działania niepożądane.....	41
<b>5</b>	<b>Komparatory .....</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>Efekty zdrowotne.....</b>	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT.....</b>	<b>50</b>
<b>8</b>	<b>Dotychczasowe finansowanie .....</b>	<b>51</b>
<b>9</b>	<b>Problem decyzyjny wg PICO .....</b>	<b>55</b>
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>57</b>
	<b>Spis ilustracji.....</b>	<b>58</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>59</b>

## Skróty i akronimy

5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AZA	azatiopryna
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
MP	merkaptopuryna
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OB	odczyn Biernackiego
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

## **Słowa kluczowe**

infixymab, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, analiza problemu decyzyjnego

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych infliksymabu (Inflextra®):

- w leczeniu **podtrzymującym** ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne;
- w leczeniu **indukcyjnym i podtrzymującym** umiarkowanej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe;
- u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, w leczeniu **indukcyjnym i podtrzymującym** ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Ze względu na bardzo precyzyjnie zdefiniowane kryteria włączenia do programu (w tym steroidooporność i steroidozależność dla postaci o umiarkowanej aktywności) i spodziewany brak dedykowanych danych, analizy nie zostały ograniczone *a priori* tylko do tych specyficznych postaci.

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO\*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O).<sup>1</sup>

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;

---

\*PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).



- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

## 2 Biopodobieństwo

Inflectra® jest lekiem biopodobnym do Remicade®, który został dopuszczony do obrotu 13 sierpnia 1999 roku. Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo preparatów Inflectra® i Remicade® wykazano w dwóch głównych badaniach klinicznych:<sup>2</sup>

- w badaniu randomizowanym Park 2013<sup>3</sup> oceniającym farmakokinetykę u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, w którym wykazano równoważny profil farmakokinetyczny produktów leczniczych Inflectra® i Remicade®;
- w badaniu randomizowanym Yoo 2013<sup>4</sup> oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w którym wykazano równoważną skuteczność i bezpieczeństwo oraz porównywalny profil farmakokinetyczny produktów leczniczych Inflectra® i Remicade®.

Wyniki wyżej wymienionych badań zostały uznane przez *European Medicines Agency* i 10 września 2013 r. preparat Inflectra® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej.<sup>5</sup>

Analogicznie wykazano biopodobieństwo preparatu Remsima®.<sup>6</sup>

W związku z wykazaniem biopodobieństwem wnioskowanie dla preparatu Inflectra® w chorobach reumatycznych można uogólnić na terapię infliksymabem niezależnie od stosowanego preparatu i wskazania.

## 3 Populacja

### 3.1 Definicja jednostki chorobowej

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. *ulcerative colitis*) jest rozlanym, nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń.<sup>7</sup>

### 3.2 Klasyfikacja

#### 3.2.1 Klasyfikacja montrealaska

W 2005 r. na Światowym Kongresie Gastroenterologii w Montrealu zaproponowano klasyfikację WZJG, opartą na dwóch kryteriach:

- 1) rozległości zmian w jelicie grubym,
- 2) ciężkości rzutu (zaostrzenia) choroby.<sup>8</sup>

Klasyfikację tę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1. Montrealaska klasyfikacja WZJG wg zakresu zmian w jelicie grubym.<sup>8</sup>

Symbol	Nazwa	Opis zmian
E1	<i>proctitis ulcerosa</i>	zmiany ograniczone do odbytnicy
E2	lewostronne (dystalne) WZJG	zmiany położone dystalnie do zagięcia śledzionowego
E3	rozległe WZJG (w tym <i>pancolitis</i> )	zmiany położone proksymalnie do zagięcia śledzionowego

Tab. 2. Montrealaska klasyfikacja WZJG wg ciężkości rzutu (zaostrzenia).<sup>8</sup>

Symbol	Nazwa	Opis zmian
S0	remisja kliniczna	postać bezobjawowa
S1	łagodny (lekki) rzut WZJG	do 4 stolców/dobę z krwią lub bez krwi, bez objawów ogólnych, prawidłowe OB
S2	umiarkowany (średniociężki) rzut WZJG	ponad 4 stolce/dobę z krwią, miernie nasilone objawy ogólne
S3	ciężki rzut WZJG	6 lub więcej stolców/dobę, tętno >90/min, ciepłota $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , Hb < 10,5 g%, OB $\geq 30$ mm/godz.

OB - odczyn Biernackiego

#### 3.2.2 Skala Mayo

Skala Mayo służy do oceny aktywności choroby w ramach 4 domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) zgodnie z poniższą tabelą. W ramach każdej domeny zakres oceny wynosi od 0 do 3 pkt. Łączny zakres oceny w skali Mayo wynosi od 0 do 12. Wyższy wynik odzwierciedla cięższą postać choroby.<sup>9</sup>

**Tab. 3. Ocena aktywności choroby w skali Mayo.<sup>9</sup>**

Ocena	Opis zmian
<b>Częstość oddawania stolca</b>	
0	Normalna
1	1-2 stolców więcej niż zwykle
2	3-4 stolce więcej niż zwykle
3	≥5 stolców więcej niż zwykle
<b>Krwawienie z odbytnicy</b>	
0	Brak krwawienia
1	Smugi krwi w mniej niż połowie stolców
2	Krew w większości stolców
3	Krwawienie z odbytnicy
<b>Zmiany endoskopowe</b>	
0	Brak zmian lub choroba nieaktywna
1	Łagodna postać choroby (rumień, niewielkie zatarcie siatki naczyniowej, umiarkowana kruchość śluzówki)
2	Umiarkowana postać choroby (znaczny rumień, brak siatki naczyniowej, kruchość śluzówki, nadżerki)
3	Ciężka postać choroby (samoczynne krwawienia, owrzodzenia)
<b>Ocena przez lekarza prowadzącego</b>	
0	Normalna
1	Łagodna postać choroby
2	Umiarkowana postać choroby
3	Ciężka postać choroby

### 3.2.3 Skala Truelove'a i Wittsa

Klasyfikacja kliniczna wg Truelove'a i Wittsa ocenia ciężkość rzutu choroby (patrz poniższa tabela).<sup>10,11</sup>

**Tab. 4. Kliniczna klasyfikacja rzutów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wg Truelove'a i Wittsa.<sup>11</sup>**

Objawy	Rzut lekki	Rzut średnio ciężki	Rzut ciężki
Liczba krwistych stolców/24h	<4	4 lub więcej	≥6 i
Tętno	<90/min	≤90/min	>90/min lub
Ciepłota ciała	<37,5°C	≤37,8°C	>37,8°C lub
Hemoglobina	>11,5 g/dl	≥10,5 g/dl	<10,5 g/dl lub
OB	<20 mm/h	≤30 mm/h	>30 mm/h lub
CRP	prawidłowe	≤30 mg/l	>30 mg/l

CRP - białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); OB – odczyn Biernackiego.

### 3.2.4 Skala Rachmilewita

Skala Rachmilewita składa się z części klinicznej i endoskopowej.<sup>12</sup> Część kliniczna skali Rachmilewita zawiera cztery podstawowe pytania dotyczące objawów choroby i cztery pytania dodatkowe związane z objawami pozajelitowymi wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Maksymalna ilość punktów, którą można uzyskać w części klinicznej, to 23, a minimalna – 0. Wskaźnik aktywności według Rachmilewita wynoszący 4 lub mniej świadczy o remisji choroby.<sup>13</sup> W części endoskopowej ocenia się: granulację śluzówki jelita grubego, rysunek naczyń śluzówki jelita grubego, wrażliwość śluzówki jelita, uszkodzenie śluzówki oraz obecność śluzu, włókniaka, wysięku, nadżerek lub owrzodzeń. Maksymalna ilość punktów, którą można uzyskać w części endoskopowej to 12, a minimalna – 0.

**Tab. 5. Wskaźnik aktywności WZJG wg Rachmilewita.<sup>12</sup>**

Kryteria	Ocena
<b>Część kliniczna</b>	
<b>Liczba stolców w tygodniu</b>	
<18	0
18-35	1
36-60	2
>60	3
<b>Obecność krwi w stolcu – średnio tygodniowo</b>	
Brak	0
W małej ilości, <30% krwistych stolców	2
W dużej ilości; >30% krwistych stolców	4
<b>Ocena stanu ogólnego chorego</b>	
Dobry	0
Średni	1
Zły	2

Kryteria	Ocena
Bardzo zły	3
<b>Bóle brzucha</b>	
Brak	0
Łagodne	1
Umiarkowane	2
Silne	3
<b>Temperatura spowodowana zapaleniem jelit</b>	
37-38°C	0
>38°C	3
<b>Objawy pozajelitowe</b>	
Zapalenie tęczy	3
Rumień guzowaty	3
Zapalenie stawów	3
<b>Wyniki badań laboratoryjnych</b>	
OB >50 mm/h	1
OB >100 mm/h	2
Hemoglobina <10 g%	4
<b>Część endoskopowa</b>	
<b>Powierzchnia błony śluzowej o charakterze ziarnistym</b>	
Tak	0
Nie	2
<b>Rysunek naczyniowy</b>	
Prawidłowy	0
Zatarty	1
Nieobecny	2
<b>Wrażliwość śluzówki</b>	
Bez zmian	0
Nieco wzmożona	2
Znacznie wzmożona	4
<b>Uszkodzenie śluzówki – śluz, włóknik, wysięk, nadżerki, wrzodzenia</b>	
Brak	0
Nieznaczne	2
Nasilone	4

### 3.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Etiologia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest nieznana. Choroba jest najprawdopodobniej uwarunkowana przez wiele czynników i różnorodność mechanizmów mogących mieć udział w jej wywołaniu. Wśród tych czynników wymienia się m.in.: czynniki genetyczne, środowiskowe i procesy immunologiczne:<sup>14</sup>

- 1) genetyczne – świadczy o nich rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie;
- 2) środowiskowe – przede wszystkim bakterie flory jelitowej; flora bakteryjna w nieswoistych zapaleniach jelit różni się ilościowo i jakościowo od występującej u osób zdrowych; szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*. Dotychczas nie udowodniono znaczenia substancji chemicznych i antygenów pokarmowych. Osoby, którym wycięto wyrostek robaczkowy przed 20. rż. rzadziej chorują na WZJG;
- 3) immunologiczne – w przebiegu WZJG i choroby Leśniowskiego-Crohna zachodzi wzmożona aktywność limfocytów T o fenotypie CD4+. Pobudzone limfocyty T wytwarzają zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej. U chorych na WZJG dominuje subpopulacja komórek Th2 produkujących interleukiny (IL) 4, 5, 6 i 10 odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał. Dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony. Główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12), które są w przewodzie w stosunku do cytokin o działaniu przeciwnym (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13). Ostatnie badania wskazują na udział także interleukiny IL-23 oraz komórek Th17.<sup>7</sup>

Obecnie główną rolę w patogenezie przypisuje się cytokinom prozapalnym, główną z nich jest czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ). Postępy w zrozumieniu patogenezy choroby doprowadziły do wprowadzenia nowych opcji terapeutycznych, mianowicie leków biologicznych.<sup>15</sup>

Badania epidemiologiczne wskazują, że u osób narodowości żydowskiej częściej występują WZJG i choroba Leśniowskiego-Crohna niż w innych populacjach. Obserwuje się także większe prawdopodobieństwo wystąpienia nieswoistych chorób zapalnych jelit u bliźniaków jednojajowych niż dwujajowych (choroba Leśniowskiego-Crohna: 50% vs 4%; WZJG: 19% vs 0%).<sup>16</sup> 15% krewnych pierwszego stopnia osób chorujących na nieswoiste choroby zapalne jelit również cierpi na te choroby. Ryzyko zachorowania wynosi 8,9% u potomstwa, 8,8% u rodzeństwa i 3,5% u rodziców. Częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u krewnych osób cierpiących na chorobę Leśniowskiego-Crohna również jest zwiększona.<sup>17</sup>

### 3.4 Epidemiologia

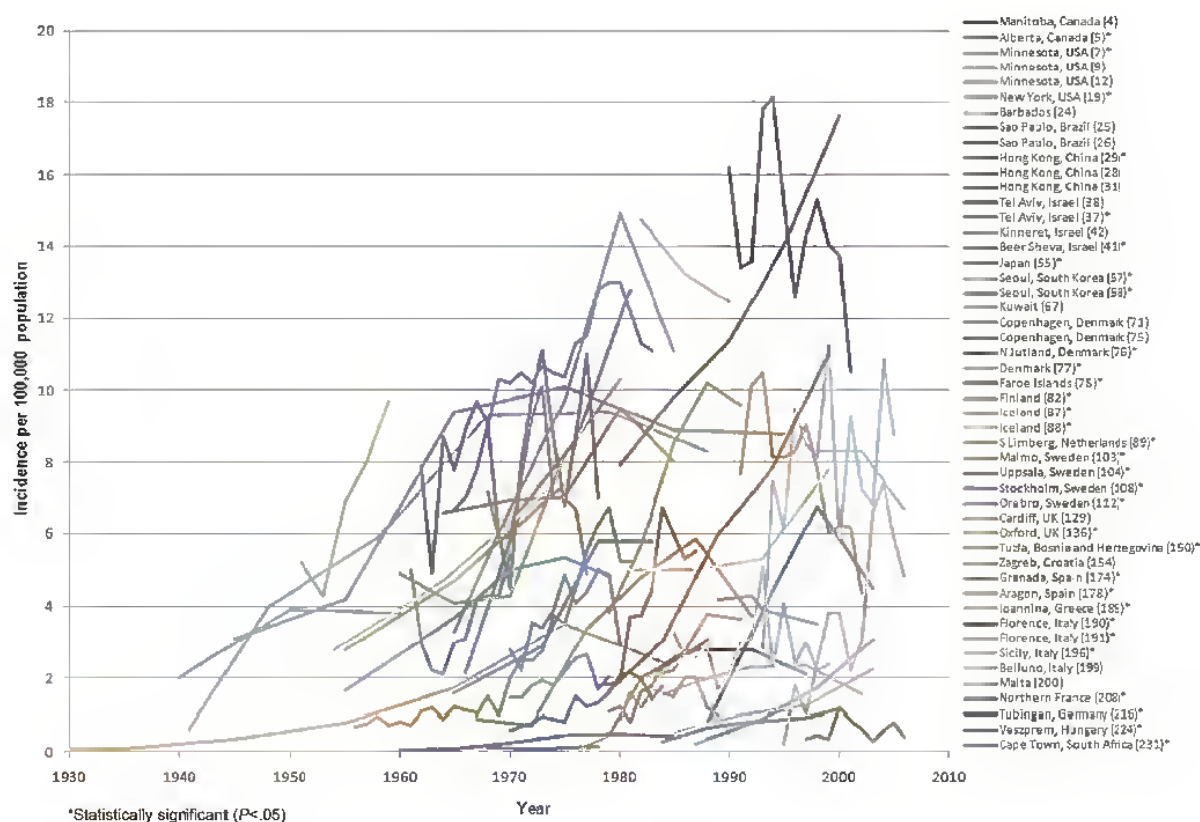
Choroba występuje na całym świecie, jest jednak znacznie częstsza u rasy białej i w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej. Zapadalność wynosi w Europie ok. 10/100 tys./rok.<sup>7</sup>

Na WZJG zapadają ludzie młodzi, bez wyraźnej przewagi którejkolwiek z płci. Szczyt zachorowań przypada na ludzi w wieku 20-40 lat.<sup>7,8,14,18</sup> Zwrócono uwagę na zjawisko późniejszego ujawniania się wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u mężczyzn, nie ma jednak zadowalającego wytłumaczenia tego faktu. Obserwuje się niższy odsetek zachorowalności na wrzodziejące zapalenie jelita grubego u osób palących papierosy.<sup>18</sup>

W opracowaniu wtórnym Molodecky 2012 przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący zapadalności i chorobowości WZJG i chorobę Leśniowskiego-Crohna. Przeszukano bazy MEDLINE i EMBASE z datą odcięcia do 2010 roku. Do analizy włączono 167 badań przeprowadzonych w Europie, 52 badań przeprowadzonych w Azji i na Bliskim Wschodzie oraz 27 badań przeprowadzonych w Ameryce Północnej (w tym 161 badań dotyczących zapadalności na WZJG i 79 badań dotyczących chorobowości WZJG). Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że roczna zapadalność na WZJG wynosiła od 0,6 do 24,3/100 tys. w Europie, od 0,1 do 6,3/100 tys. w Azji i na Bliskim Wschodzie oraz od 0 do 19,2/100 tys. w Ameryce Północnej. Na poniższym rysunku przedstawiono zapadalność na WZJG po 1980 roku. Roczna chorobowość na WZJG wynosiła natomiast od 4,9 do 505/100 tys. w Europie, od 4,9 do 168,3/100 tys. w Azji i na Bliskim Wschodzie oraz od 37,5 do 248,6/100 tys. w Ameryce Północnej.<sup>19</sup> Na poniższym rysunku przedstawiono trendy zapadalności na WZJG dla badań oceniających co najmniej 10-letni horyzont czasowy w co najmniej trzech punktach czasowych.



Ryc. 1. Trendy zapadalności na WZJG dla badań oceniających co najmniej 10-letni horyzont czasowy w co najmniej trzech punktach czasowych (źródło: Molodecky 2012).<sup>19</sup>



Średnią roczną zapadalność na WZJG oszacowaną w badaniach przeprowadzonych w Europie uwzględnionych w opracowaniu wtórnym Molodecky 2012 oszacowano na 6,2/100 tys., natomiast średnią chorobowość – na 111/100 tys.<sup>19</sup>

W Polsce nie ma precyzyjnych danych dotyczących epidemiologii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Zachorowalność w Polsce szacuje się na około 700 przypadków rocznie,<sup>17</sup> a liczbę chorych na ok. 30 000 do 40 000.<sup>20</sup>

Aktualna liczba pacjentów w polskim rejestrze choroby Leśniowskiego-Crohna wynosi 6 137.<sup>21</sup> Wg danych z piśmiennictwa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego występuje 2 razy częściej niż choroba Leśniowskiego-Crohna,<sup>22,23</sup> co może sugerować, że w Polsce rozpoznano około 12 tys. przypadków WZJG (zakładając podobną rozpoznawalność jak w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna).

### **Dorośli chorzy – ciężka postać WZJG**

Zgodnie z



Zgodnie z opinią tego samego eksperta do leczenia podtrzymującego powinno kwalifikować się [REDACTED] chorych. W tabeli poniżej zestawiono szacowane liczebności pacjentów z ciężką postacią WZJG kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego infliksymabem.

**Tab. 6. Liczba dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego infliksymabem.\***

Rok	Liczba chorych w programie lekowym indukowanej remisji WZJG	Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego	Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego
2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* na podstawie opinii [REDACTED]

### **Dorośli chorzy – umiarkowana postać WZJG**

Według [REDACTED] oraz [REDACTED] w Polsce jest [REDACTED] pacjentów z umiarkowaną czynną postacią WZJG, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe i kwalifikują się do leczenia infliksymabem. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje dotyczące liczebności tej grupy pacjentów.

**Tab. 7. Liczba chorych z umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce kwalifikujących się do leczenia infliksymabem.**

Rok	2016	2017
Ekspert 1*	[REDACTED]	[REDACTED]
Ekspert 2**	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Średnia</b>	[REDACTED]	[REDACTED]

\* na podstawie opinii [REDACTED]; \*\* na podstawie opinii [REDACTED].

### **Dzieci i młodzież – ciężka postać WZJG**

Zgodnie z opinią [REDACTED] w Polsce jest [REDACTED] pacjentów pediatrycznych z ciężką czynną postacią WZJG, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe i kwalifikują się do leczenia infliksymabem. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje dotyczące liczebności tej grupy pacjentów.

Tab. 8. Liczba chorych pediatrycznych (6-17 lat) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce kwalifikujących się do leczenia infliksymabem.

Rok	Liczba chorych w programie lekowym indukowanej remisji WZJG	Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia infliksymabem
2016	■	■
2017	■	■

\* opinia [redacted].

### 3.5 Historia naturalna i rokowanie

WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów. Mogą nimi być: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (zwłaszcza niesteroidowe leki przeciwzapalne), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami. Największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii (CMV). Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych pacjentów (<40 rż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę (*pancolitis*).<sup>7</sup>

Lewostronne i rozległe wrzodziejące zapalenie jelita grubego może przebiegać w postaci ciężkiego rzutu z licznymi krwistymi wypróżnieniami, objawami układowymi, takimi jak tachykardia i gorączka, oraz laboratoryjnymi wykładnikami stanu zapalnego. Ciężki rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest stanem zagrożenia życia i wskazaniem do hospitalizacji. Multidyscyplinarna opieka nad pacjentem z udziałem gastroenterologa, chirurga i radiologa, od chwili przyjęcia do szpitala, jest niezbędna do prawidłowego postępowania w tym stanie.<sup>24</sup>

#### Powikłania jelitowe

Najczęstszym miejscowym powikłaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest polipowatość zapalna (pseudopolipowatość), stwierdzana klinicznie u ok. 15% chorych. Powikłanie to jest wyrazem ciężkiego uszkodzenia błony śluzowej i może powstać już w czasie pierwszego rzutu choroby. Groźnym, potencjalnie śmiertelnym powikłaniem jest ostre rozdęcie okrężnicy (łac. *dilatatio coli acuta, megacolon toxicum*), obserwowane u 3-4% wszystkich chorych. Stan ten rozwija się przede wszystkim w ciężkich, często pierwszych rzutach WZJG z zajęciem całej lub prawie całej okrężnicy. Czynnikiem sprzyjającym powstawaniu tego powikłania mogą być leki przeciwbiegunkowe oraz doodbytniczy wlew kontrastowy. W obrazie klinicznym *megacolon toxicum* dominują bóle i wzdęcie brzucha, wysoka gorączka oraz tachykardia. Przedmiotowo stwierdza się wzmożone napięcie i bolesność uciskową powłok brzusznych wraz ze ściszeniem lub zanikiem szmerów perystaltycznych. Rozpoznanie ostrego rozdęcia okrężnicy opiera się

na obrazie klinicznym i zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej. Radiologicznym kryterium *megacolon* jest średnica poprzecznicy przekraczająca w linii pośrodkowej ciała 6 cm.

Najpoważniejszym, odległym skutkiem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest rak tego narządu. Czynnikiem ryzyka raka są długi czas trwania WZJG (ponad 8 lat), rozległe zajęcie jelita grubego i początek choroby w dzieciństwie. Wczesne rozpoznanie tego powikłania jest trudne. Największe znaczenie diagnostyczne ma kolonoskopia połączona z pobraniem licznych (nawet ponad 30) wycinków ze wszystkich części jelita grubego. Badania te odgrywają także rolę w wykrywaniu charakterystycznych zmian przedrakowych, które polegają na dysplazji komórek nabłonka jelitowego. Dysplazję małego lub dużego stopnia stwierdza się w płaskiej, makroskopowo mało zmienionej lub prawidłowej błonie śluzowej, albo też w drobnych nierównościach czy polipowatych wygórowaniach błony śluzowej, uchwytnych w badaniu endoskopowym (ang. *dysplasia-associated lesion or mass* – DALM).<sup>8</sup>

### Powikłania pozajelitowe

Wielu chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ma objawy ze strony innych narządów i układów. Choroby towarzyszące, zwane też powikłaniami układowymi, można podzielić na dwie grupy:

- 1) choroby, które pojawiają się głównie w okresach zaostrzeń WZJG (np. zapalenie dużych stawów, zapalenie tęczówki, rumień guzowaty),
- 2) choroby przebiegające niezależnie od zapalenia jelita grubego (np. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa oraz większość powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych).<sup>8</sup>

Pełną listę powikłań pozajelitowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 9. Powikłania pozajelitowe wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna.<sup>8</sup>**

<b>Układ kostny</b>
osteopenia i osteoporoza
<b>Wątroba i drogi żółciowe</b>
stłuszczenie wątroby
<i>cholangitis sclerosans primaria</i>
rak dróg żółciowych
<b>Układ stawowy</b>
zapalenie dużych stawów
zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych
zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
<b>Skóra</b>
rumień guzowaty
zgorzelinowe zapalenie skóry

<b>Oczy</b>
zapalenie spojówek
zapalenie tęczówki
<b>Układ naczyniowy</b>
zakrzepica żylna
Zatorowość

### Rokowanie

Rokowanie co do długości życia jest dobre. W ostatnich kilkudziesięciu latach doszło do znacznego obniżenia ogólnej śmiertelności z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Przyczyn tego korzystnego zjawiska należy upatrywać w unowocześnieniu sposobów leczenia tej choroby. Wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie większa niż w populacji ogólnej.<sup>8</sup> Poza pierwszym rokiem trwania choroby ok. 90% chorych jest w pełni zdolnych do pracy. Mimo to WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu. U ok. 10-30% chorych z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niepomysłne.<sup>7</sup>

## 3.6 Objawy

Zmiany w WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy nawet dalszy odcinek jelita krętego (*backwash ileitis*).<sup>7</sup>

Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami są biegunka i domieszka krwi w kale. W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy krwawienie jest znaczne, a liczba wypróżnień może sięgać 20 na dobę. Często występuje osłabienie i zmniejszenie masy ciała. U chorych ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy (*proctitis ulcerosa*) rytm wypróżnień może być prawidłowy, a nawet występuje zaparcie. Jedynym objawem choroby jest wówczas krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego.<sup>7</sup>

U większości chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego choroba przebiega łagodnie. Jedynymi objawami mogą być: biegunka i krwawienie. Nie stwierdza się także żadnych nieprawidłowości w badaniu fizykalnym. Choroba o średniej aktywności, która występuje u około 1/3 pacjentów, charakteryzuje się 5–6 krwistymi stolcami dziennie, bólami brzucha, tkliwością powłok brzucha, podwyższoną temperaturą i osłabieniem.<sup>17</sup>

Ciężki przebieg dotyczy około 20% chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i objawia się oddawaniem ponad 6 krwistych stolców dziennie, znacznym osłabieniem, zmniejszeniem masy ciała, wysoką temperaturą, zwiększeniem częstotliwości rytmu serca, obniżeniem ciśnienia tętniczego, znaczną tkliwością w obrębie jamy brzusznej, osłabieniem perystaltyki, niedokrwistością i małym stężeniem albumin w surowicy. Wzdęcie brzucha w ciężkiej postaci choroby może nasuwać podejrzenie toksycznego rozdęcia jelita grubego.<sup>17</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono różnice kliniczne pomiędzy wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego a chorobą Leśniowskiego-Crohna.

**Tab. 10. Różnice kliniczne pomiędzy wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego a chorobą Leśniowskiego-Crohna.<sup>7,11</sup>**

Objawy	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Choroba Leśniowskiego-Crohna
Krwawienie	Bardzo częste	Rzadkie
Ból brzucha	Niezbyt nasilone	Silne, częste
Wyczuwalny guz brzucha	Bardzo rzadki	Dość częsty
Przetoki	Bardzo rzadkie	Znacznie częstsze
Zajęcie odbytnicy	95%	50%
Zmiany okołodbytowe	5-18%	50-80%
Polipy zapalne	13-15%	Rzadsze
Megacolon toxicum	3-4%	Rzadsze
Wolna perforacja	2-3%	Rzadsze
Zwężenie jelita	Rzadkie	Częste
pANCA	60%	10%
ASCA	10%	60%*

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

### 3.7 Rozpoznanie i diagnostyka

#### Badania pomocnicze

#### **Badania laboratoryjne**

Nie ma nieprawidłowości swoistych dla WZJG. W aktywnej fazie choroby można stwierdzić:

- 1) cechy stanu zapalnego; zwiększone stężenie CRP i wzrost OB, nadpłytkowość, leukocytozę;
- 2) niedokrwistość, hipoalbuminemię i zaburzenia elektrolitowe – w cięższym przebiegu;
- 3) autoprzeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów (pANCA) – obecne u ok. 60% chorych;
- 4) zwiększone stężenie kalprotektyny w kale.

#### **RTG przeglądowy jamy brzusznej**

W cięższych rzutach choroby może ujawnić się ostre rozdęcie okrężnicy (*megacolon toxicum*), które należy rozpoznać, gdy średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej wynosi >6 cm.

### **Kontrastowy wlew doodbytniczy**

We wczesnej fazie choroby ujawnia ziarnistość i płytkie owrzodzenie błony śluzowej. W późniejszej fazie obserwuje się polipy rzekome. W przewlekłej postaci choroby występuje zanik haustracji i skrócenie jelita (obraz rury). W tej fazie badanie kontrastowe jest również pomocne w rozpoznawaniu zwężeń i raka jelita grubego.

U 15-20% chorych z zajęciem całej okrężnicy (*pancolitis*) nieprawidłowy jest również obraz końcowego odcinka jelita krętego (*backwash ileitis*). Zastawka krętniczno-kątnicza jest otwarta, światło jelita poszerzone, a błona śluzowa wygładzona.

Przeciwwskazaniem do badania jest ciężki rzut choroby, gdyż w takich przypadkach może ono spowodować ostre rozdęcie okrężnicy.

### **Inne badania obrazowe**

W przypadku przeciwwskazań do wlewu kontrastowego można wykorzystać inne badania obrazowe, takie jak badanie ultrasonograficzne, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. Ujawniają one przede wszystkim pogrubienie ściany jelita oraz zanik haustracji.

Tomografia komputerowa umożliwia uwidocznienie głębszych owrzodzeń i polipów rzekomych, którym może towarzyszyć pogrubienie ściany jelita. Objawem charakterystycznym jest również zwężenie światła odbytnicy ze współistniejącym poszerzeniem przestrzeni przedkrzyżowej (>2 cm).

### **Endoskopia**

Pierwsze wziernikowanie, zazwyczaj fibrosigmoidoskopię, przeprowadza się bez przygotowania, gdyż zabiegi oczyszczające jelito (zwłaszcza wlewki fosforanowe) mogą zmieniać obraz endoskopowy. Obraz makroskopowy nie jest na tyle charakterystyczny, aby sam mógł przesądzić o rozpoznaniu, dlatego w czasie pierwszej endoskopii obowiązuje pobranie wycinka do badania histologicznego.

W aktywnej fazie WZJG błona śluzowa jest zaczerwieniona, ziarnista, obrzęknięta, matowa i krucha – bardzo łatwo krwawi pod wpływem lekkiego nawet dotknięcia końcówką wziernika. Siatka naczyń krwionośnych jest niewidoczna. W ciężkich postaciach występują owrzodzenia i polipy zapalne, a w świetle jelita obecne są śluz, ropa i krew. W długotrwałej chorobie widoczne jest zwężenie dalszego odcinka jelita grubego. W okresie remisji obraz błony śluzowej może być prawidłowy. Wziernikowanie całej okrężnicy za pomocą kolonoskopu nie należy do badań pierwszego rzutu we WZJG, a u wielu chorych z aktywnym zapaleniem lub ostrymi powikłaniami jelitowymi jest przeciwwskazane. Jest natomiast potrzebne do oceny zakresu zmian, różnicowania z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz do nadzoru onkologicznego.

### **Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej**

Obraz histologiczny zależy od fazy choroby:

faza aktywna: nierówna powierzchnia błony śluzowej, przerwanie ciągłości nabłonka w miejscach owrzodzeń, zwiększona liczba limfocytów i plazmacytów w blaszce właściwej błony śluzowej, nacieki granulocytowe i ropnie krypt, przekrwienie, zmniejszenie liczby komórek kubkowych wytwarzających śluz;

faza gojenia: zmniejszenie się stopnia przekrwienia, stopniowe ustępowanie nacieków granulocytowych i ropni krypt, odnowa komórek kubkowych, odnowa nabłonka z przywróceniem jego ciągłości, zmniejszenie się liczby limfocytów i plazmacytów;

faza remisji: utrata równoległości i rozgałęzienie cew gruczołowych, skrócenie i rozdzielenie cew gruczołowych (zanik błony śluzowej), ścieńczenie blaszki mięśniowej błony śluzowej, metaplazja komórek Panetha.<sup>7</sup>

Zwykle rozpoznanie ustala się na podstawie:

- 1) obrazu endoskopowego jelita grubego;
- 2) wyniku badania histologicznego wycinka błony śluzowej.<sup>7</sup>

Klasyfikacja ciężkości rzutów choroby wg kryteriów Truelove'a i Wittsa (patrz rozdz. 3.2.3) ułatwia planowanie leczenia.

#### Rozpoznanie różnicowe

- 1) biegunka bakteryjna (w szczególności *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica* i gonokoki) lub pasożytnicza (np. pełzakowa);
- 2) rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego;
- 3) choroba Leśniowskiego-Crohna;
- 4) rak odbytnicy lub esicy;
- 5) niedokrwienne zapalenie okrężnicy;
- 6) popromienne zapalenie odbytnicy.

W praktyce najważniejsze jest różnicowanie z infekcyjnym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna (różnice kliniczne pomiędzy wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego a chorobą Leśniowskiego-Crohna – patrz rozdz. 3.6).<sup>7</sup>

### **3.8 Leczenie**

Leczenie nieswoistych zapaleń jelit ma na celu uwolnienie pacjenta od dolegliwości, a w przypadku dzieci także zapewnienie prawidłowego rozwoju fizycznego, w tym również prawidłowego przebiegu dojrzewania płciowego. Terapia nieswoistych zapaleń jelit obejmuje leczenie farmakologiczne oraz operacyjne, odpowiednie postępowanie dietetyczne, a także wspomagającą cały proces leczenia psychoterapię.<sup>25</sup>

Lekami stosowanymi w WZJG są:

- 1) aminosalicylany (cząsteczka czynna – kwas 5-aminosalicylowy, 5-ASA):
  - a) sulfasalazyna stosowana doustnie;



- b) mesalazyna (czysty 5-ASA) stosowana doustnie lub doodbytniczo (czopki, zawiesina doodbytnicza);
  - c) inne, np. olsalazyna, balsalazyd.
- 2) glikokortykosteroidy stosowane miejscowo – hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewek stosowany doodbytniczo; doustnie – prednizon lub prednizolon; dożylnie – hydrokortyzon, metyloprednizolon;
- 3) leki immunosupresyjne – azatiopryna, cyklosporyna, infliksymab, takrolimus.<sup>7</sup>

### 3.9 Wytyczne dotyczące leczenia WZJG

W wytycznych przedstawionych poniżej uwzględniono zalecenia dotyczące leczenia umiarkowanej lub ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (w szczególności dotyczące infliksymabu i pozostałych inhibitorów TNF- $\alpha$ ).

#### 3.9.1 Polskie Towarzystwo Gastroenterologii 2013 r.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 roku dotyczą leczenia jedynie dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Jednym z głównych celów terapeutycznych w WZJG jest uzyskanie remisji bez konieczności przyjmowania steroidów.

##### Postać z zajęciem całego jelita grubego

W postaci WZJG z zajęciem całego jelita grubego (*pancolitis*) o aktywności małej do średniej lekami pierwszego wyboru są doustne preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce co najmniej 3 g/dobę. W przypadku braku odpowiedzi należy dołączyć steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się doustnie preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce 2 g/dobę.

W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego sulfasalazyną lub mesalazyną lekami drugiego wyboru są pochodne tiopuryn.

W przypadku wystąpienia zjawiska steroidooporności lub steroidozależności należy zastosować preparaty z grupy tiopuryn (azatiopryna w dawce 2-2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c.).

W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie **terapii anty-TNF**.

Najwięcej danych na temat skuteczności terapeutycznej w omawianej sytuacji klinicznej dotyczy **infliksymabu**. Lek ten powinien być stosowany w dawce 5-10 mg/kg m.c. dożylnie w trzech dawkach indukcyjnych w tygodniach 0.-2.-6. **W przypadku odpowiedzi na leczenie terapię infliksymabem kontynuuje się pod trzymującymi wlewami leku co 8 tygodni**. Należy także podkreślić, że mamy coraz więcej danych dotyczących przydatności **adalimumabu** u pacjentów z aktywną postacią WZJG nieskutecznie leczonych steroidami i lekami immunosupresyjnymi. Adalimumab stosuje

się w iniekcjach podskórnych w dawce 160 mg w tygodniu 0., 80 mg w tygodniu 2. i następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie.

#### Leczenie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Lekami z wyboru w ciężkim rzucie WZJG są steroidy o działaniu układowym podawane dożylnie w dawce dobowej nieprzekraczającej 60 mg w przeliczeniu na metyloprednizolon (400 mg w przeliczeniu na hydrokortyzon). Leczenie dodatkowe (wyrównanie ewentualnych niedoborów wodno-elektrolitowych, antybiotyki, leczenie żywieniowe, leczenie niedokrwistości, profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych) powinno być prowadzone równolegle w zależności od stanu chorego i wyników badań laboratoryjnych.

W przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3-4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową cyklosporyną (2 mg/kg m.c. dożylnie) lub **infliksymabem** (pojedyncza dawka 5-10 mg/kg m.c.). Brak poprawy jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego.

W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub **infliksymab** w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.<sup>26</sup>

### **3.9.2 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013/2015 r.**

#### Indukcja remisji

#### **Łagodna do umiarkowanej postać WZJG**

Pierwszy etap leczenia – zapalenie odbytnicy lub *proctosigmoiditis*:

- W celu indukcji remisji u osób z łagodnym do umiarkowanego pierwszym rzutem lub zaostrzeniem zapalenia odbytnicy lub *proctosigmoiditis* zalecane jest:
  - miejscowe stosowanie aminosalicylanu w monoterapii (czopek lub lewatywa w zależności od preferencji pacjenta) **lub**
  - rozważenie dodania aminosalicylanu doustnie do aminosalicylanu podawanego miejscowo **lub**
  - rozważenie podawania aminosalicylanu doustnie w monoterapii, w zależności od preferencji pacjenta; jednocześnie należy uświadomić pacjenta, iż taki schemat leczenia nie będzie równie skuteczny jak schematy sugerowane powyżej.
- W celu indukcji remisji u osób z łagodnym do umiarkowanego pierwszym rzutem lub zaostrzeniem zapalenia odbytnicy lub *proctosigmoiditis* i które jednocześnie nie tolerują leczenia aminosalicylanami lub u których jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych zalecane jest:
  - miejscowe stosowanie kortykosteroidów **lub**
  - rozważenie doustnego podania prednizolonu w zależności od preferencji pacjenta.

- W celu indukcji remisji u osób z podoстрыm zapaleniem odbytnicy lub *proctosigmoiditis* należy rozważyć doustne stosowanie prednizolonu w zależności od preferencji pacjenta.

Pierwszy etap leczenia – lewostronne i rozległe WZJG:

- W celu indukcji remisji u dorosłych z łagodnym do umiarkowanego pierwszym rzutem lub zaostrzeniem lewostronnego i rozległego WZJG zalecane jest:
  - stosowanie aminosalicylanu w dużej dawce podawanego doustnie **lub**
  - rozważenie dodania aminosalicylanu stosowanego miejscowo lub dipropionianu beklometazonu doustnie w zależności od preferencji pacjenta.
- W celu indukcji remisji u osób z łagodnym do umiarkowanego podoстрыm lewostronnym i rozległym WZJG, które jednocześnie nie tolerują leczenia aminosalicylanami lub u których jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych zalecane jest doustne stosowanie prednizolonu.

Drugi etap leczenia – cały zakres wskazań dotyczących WZJG:

- rozważenie dodania prednizolonu doustnie do terapii aminosalicylanem w celu indukcji remisji u osób z łagodną do umiarkowanej postacią WZJG jeśli w przeciągu 4 tygodni od rozpoczęcia terapii aminosalicylanem (pierwszy etap leczenia) nie uzyskano poprawy lub jeśli objawy się nasilają mimo stosowanego leczenia. Należy zaprzestać przyjmowania dipropionianu beklometazonu jeśli w drugim etapie leczenia dodano prednizolon doustnie;
- rozważenie dodania takrolimusu doustnie w celu indukcji remisji u osób z łagodną do umiarkowanej postacią WZJG jeśli nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi w trakcie 2-4 tygodni doustnej terapii prednizolonem;
- w podoстрыch stanach umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG (TA140, kwiecień 2008 r.), która może być leczona w warunkach ambulatoryjnych i nie wymaga hospitalizacji ani pilnej interwencji chirurgicznej, infliksymab nie jest opcją rekomendowaną przez NICE.\*

\* W grudniu 2014 roku NICE zmieniło swoje stanowisko w sprawie leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG i wydało pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania **infliksymabu**, adalimumabu i golimumabu w drugiej linii leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG (TA329).<sup>27</sup>

### **Ciężka postać WZJG**

Pierwszy etap leczenia:

- dla pacjentów wymagających hospitalizacji z ciężką postacią WZJG (pierwszy rzut lub zaostrzenie) zalecane jest:
  - dożylnie podanie kortykosteroidów w indukcji remisji **lub**
  - należy ocenić zasadność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.

- należy rozważyć dożylne podanie cyklosporyny lub zabieg chirurgiczny u osób:
  - które nie tolerują lub odmawiają przyjmowania kortykosteroidów dożylnie **lub**
  - dla których dożylne leczenie kortykosteroidami jest przeciwwskazane.

Wybór odpowiedniego schematu leczenia powinien uwzględniać również preferencje pacjenta.

Drugi etap leczenia:

- należy rozważyć dodanie cyklosporyny dożylnie do dożylnej terapii kortykosteroidami lub rozważyć zabieg chirurgiczny u osób:
  - u których nastąpiła nieznaczna poprawa lub jej brak w przebiegu 72 godzin od rozpoczęcia dożylnej terapii kortykosteroidami lub
  - u których objawy uległy nasileniu w jakimkolwiek momencie trwania terapii kortykosteroidami.

Wybór odpowiedniego schematu leczenia powinien uwzględniać również preferencje pacjenta.

- w ciężkiej aktywnej postaci WZJG u chorych z ostrym zaostrzeniem (ang. *acute exacerbation*) zalecane jest stosowanie trzech dawek **infliksymabu**, jeśli leczenie cyklosporyną jest niezalecane lub przeciwwskazane.

#### Leczenie podtrzymujące

#### **Łagodna do umiarkowanej postać WZJG**

Zapalenie odbytnicy lub *proctosigmoiditis*

- W celu utrzymania remisji po łagodnym do umiarkowanego zaostrzeniu zapalenia odbytnicy lub *proctosigmoiditis* należy rozważyć następujące opcje terapeutyczne przy uwzględnieniu preferencji pacjenta:
  - miejscowe podanie aminosalicylanu w monoterapii (codziennie lub z przerwami) lub
  - aminosalicylan doustnie w skojarzeniu z aminosalicylanem stosowanym miejscowo (codziennie lub z przerwami) lub
  - aminosalicylan doustnie w monoterapii; jednocześnie należy uświadomić pacjenta, iż taki schemat leczenia nie będzie równie skuteczny jak oba schematy sugerowane powyżej.

Lewostronne i rozległe WZJG

- W celu utrzymania remisji u dorosłych po łagodnym do umiarkowanego zaostrzeniu lewostronnego i rozległego WZJG:
  - zalecana jest niska dawka podtrzymująca aminosalicylanu
  - wybór doustnego aminosalicylanu powinien uwzględniać preferencje pacjenta, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz koszt leku.

## Ciężka postać WZJG

Cały zakres wskazań dotyczących WZJG

- Należy rozważyć podanie azatiopryny doustnie lub merkaptopuryny doustnie w celu utrzymania remisji:
  - u pacjentów po 2 lub większej ilości zaostrzeń zapalnych, które pojawiły się w przebiegu 12 miesięcy i wymagane jest leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi lub
  - jeśli terapia aminosalicylanem nie zapewnia utrzymania remisji.
- W celu utrzymania remisji po pojedynczym rzucie ciężkiej aktywnej postaci WZJG:
  - należy rozważyć stosowanie azatiopryny doustnie lub merkaptopuryny doustnie;
  - należy rozważyć doustne stosowanie aminosalicylanu u osób, które nie tolerują lub odmawiają przyjmowania azatiopryny lub merkaptopuryny, lub u których leki te są przeciwwskazane.<sup>28</sup>

**Infliksymab, adalimumab i golimumab są rekomendowane, w ramach wskazań, w których są dopuszczone do obrotu, jako opcja terapeutyczna leczenia 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 lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.**

Wybór pomiędzy infliksymabem, adalimumabem i golimumabem powinien być dokonany indywidualnie po dyskusji lekarza i pacjenta na temat zalet i wad poszczególnych opcji terapeutycznych.

**Infliksymab** jest rekomendowany w ramach wskazania, w którym jest dopuszczony do obrotu, jako opcja terapeutyczna leczenia ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

**Infliksymab, adalimumab i golimumab należy podawać do momentu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub przez 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (które wystąpi wcześniej).**

- Chorzy powinni kontynuować leczenie w przypadku istnienia wyraźnych dowodów odpowiedzi na leczenie, w postaci objawów klinicznych, markerów biologicznych i badań, w tym w razie konieczności badania endoskopowego.
- U chorych w stabilnej fazie remisji klinicznej powinno rozważyć się zaprzestanie leczenia. Chorzy, u których wystąpi nawrót choroby po zaprzestaniu terapii powinni mieć możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia.<sup>27</sup>

---

### 3.9.3 European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2012 r.

#### Indukcja remisji:

#### **Umiarkowana postać WZJG**

**Inhibitory TNF- $\alpha$**  zalecane są u chorych z umiarkowanie aktywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie doustnymi sterydami (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B) i tiopurynami (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B);

#### **Ciężka postać WZJG**

W ciężkiej aktywnej postaci choroby leczenie powinno odbywać się w warunkach szpitalnych (jakość dowodu 5; siła zalecenia D). W pierwszej linii leczenia zalecane jest podanie dożylnie glikokortykosteroidów. W przypadku nietolerancji glikokortykosteroidów podawanych dożylnie, druga linia leczenia obejmuje stosowanie dożylniej cyklosporyny (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B), **infliksymabu** (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B) lub takrolimusu (poziom dowodów 4, stopień zalecenia C). W przypadku pogorszenia stanu klinicznego lub braku poprawy w ciągu 4-7 dni zazwyczaj rekomendowane jest wykonanie kolektomii (poziom dowodów 4, stopień zalecenia C).

#### Leczenie podtrzymujące:

Wszystkim chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie zaleca się kontynuację leczenia (terapię podtrzymującą) – jakość dowodu 1a, siła zalecenia A. Wybór terapii zależy od charakteru i przebiegu choroby, a także wcześniejszego leczenia.

Leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$  w monoterapii lub w skojarzeniu z tiopurynami zaleca się również w terapii podtrzymującej u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie (poziom dowodów 1a, stopień zalecenia A).<sup>29</sup>

Wytyczne nie wyszczególniają postępowania klinicznego u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

### 3.9.4 American College of Gastroenterology (ACG) 2010 r.

Wytyczne *American College of Gastroenterology* z 2010 roku dotyczą leczenia jedynie dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

#### Łagodna do umiarkowanej postać WZJG

#### Indukcja remisji:

- sulfasalazyna podawana doustnie w dawce 4-6 g/dobę lub któryś z preparatów 5-ASA podawany doustnie (siła zalecenia A);
- doustne sterydy są wskazane gdy wstępne leczenie aminosalicylanami w skojarzeniu z lekami stosowanymi miejscowo nie przynosi efektu, lub objawy choroby są na tyle niepokojące, że stan pacjenta wymaga natychmiastowej poprawy (siła zalecenia B);

- azatiopryna i 6-merkaptopuryna (6-MP) są wskazane u pacjentów, którzy nie odpowiadają na doustne leczenie sterydami, u których nadal utrzymuje się umiarkowana postać WZJG ale ich stan zdrowia nie jest na tyle poważny aby konieczne było wprowadzenie leczenia dożylnego (siła zalecenia A);
- **infliksymab** jest wskazany u chorych opornych na leczenie sterydami lub sterydozależnych pomimo stosowania tiopuryn lub w przypadku ich nietolerancji, w leczeniu indukcyjnym lek stosuje się dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. wg schematu 0–2–6 tyg. (siła zalecenia A).

Leczenie podtrzymujące:

- sulfasalazyna, olsalazyna, mesalamina i balsalazyd są wskazane w zapobieganiu nawrotom choroby (siła zalecenia A);
- pacjenci nie powinni być leczeni przewlekle sterydami. Azatiopryna lub 6-MP są wskazane u pacjentów z postacią steroidozależną, ponieważ pełnią wtedy rolę leków „oszczędzających sterydy” (ang. *steroid-sparing*). Są wskazane również wtedy, gdy próby utrzymania remisji aminosalicylanami nie dały pożądanych rezultatów (siła zalecenia A);
- **infliksymab jest wskazany u chorych, którzy odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie tym lekiem lub w przypadku nieskuteczności innych opcji terapeutycznych (siła zalecenia A).**

#### Ciężka postać WZJG

Chorzy oporni na leczenie maksymalnymi dawkami doustnego prednizolonu, aminosalicylanów i leków miejscowych, powinni być leczeni **infliksymabem** w dawce 5 mg/kg m.c., jeśli nie wymagają pilnej hospitalizacji (siła zalecenia A).

Pacjenci, u których wystąpiły objawy toksyczne, powinni być hospitalizowani i otrzymać dożylnie sterydy w dawce dziennej odpowiadającej 300 mg hydrokortyzonu lub 60 mg metyloprednizolonu (siła zalecenia C). Niepowodzenie leczenia w ciągu 3-5 dni jest wskazaniem do kolektomii (siła zalecenia B) lub leczenia cyklosporyną podaną dożylnie (siła zalecenia A).

**Infliksymab** może być skuteczny w zapobieganiu kolektomii u chorych po niepowodzeniu dożylnych sterydów, ale jego długofalowa skuteczność nie jest znana (siła zalecenia A).<sup>30</sup>

### **3.9.5 Canadian Association of Gastroenterology (CAG) 2012/2015 r.**

#### Umiarkowana do ciężkiej postać WZJG u chorych niehospitalizowanych:

##### Terapia anty-TNF

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie tiopurynami lub kortykosteroidami zalecane jest stosowanie **inhibitorów TNF** w celu indukcji remisji choroby przy odstawieniu kortykosteroidów.

Leczenie skojarzone inhibitorami TNF i tiopuryną lub metotreksatem jest preferowane w indukcji remisji w porównaniu do monoterapii inhibitorami TNF.

U chorych steroidozależnych terapia anti-TNF jest rekomendowana w indukcji i podtrzymaniu całkowitej remisji choroby przy odstawieniu kortykosteroidów.

Zalecana jest ocena objawowej odpowiedzi na terapię indukcyjną inhibitorami TNF w 8 do 12 tygodniu w celu ustalenia potrzeby modyfikacji terapii.

U chorych, którzy odpowiedzą na leczenie indukcyjne inhibitorami TNF rekomenduje się kontynuację terapii w celu podtrzymania remisji choroby.

U chorych z niepełną odpowiedzią na terapię anti-TNF zaleca się intensyfikację dawkowania w celu osiągnięcia całkowitej remisji choroby.

U chorych z utratą odpowiedzi na terapię anti-TNF stosowaną w ramach leczenia podtrzymującego zaleca się optymalizację dawkowania w celu odzyskania całkowitej remisji choroby.

Wytyczne nie wyszczególniają postępowania klinicznego u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.<sup>31</sup>

#### Ciężka postać WZIG u dorosłych chorych hospitalizowanych:

Kortykosteroidy są leczeniem pierwszego wyboru (stopień zaleceń 1A). Pacjentom, którzy w ciągu 72 godzin nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie, zaleca się zabieg chirurgiczny lub leczenie drugiej linii (stopień zaleceń 1B).

Jako terapię drugiej linii zaleca się dożylne podanie cyklosporyny lub **infliksymabu** (stopień zaleceń 1A). Ocenę skuteczności terapii należy przeprowadzić po 5-7 dniach od jej rozpoczęcia (stopień zaleceń 1C).

Pacjentom, którzy odpowiedzieli na leczenie cyklosporyną podawaną dożylnie zaleca się w terapii podtrzymującej doustną cyklosporynę, a następnie azatioprynę lub 6-merkaptopurynę (stopień zaleceń 1C).

Pacjentom, którzy odpowiedzieli na pojedynczą dawkę **infliksymabu** zaleca się podanie kolejnych dwóch i kontynuowanie infliksymabu jako terapii podtrzymującej (stopień zaleceń 1B).

Pilna interwencja chirurgiczna jest zalecana u pacjentów z objawami toksyczności ogólnoustrojowej lub ostrym rozdęciem okrężnicy (poziom zaleceń 1B).

U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie infliksymabem zaleca się interwencję chirurgiczną (stopień zaleceń 1B).<sup>32</sup>



### **3.9.6 British Society of Gastroenterology 2011 r.**

#### Ostre zaostrzenie WZJG

U chorych z ostrym zaostrzeniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zalecane jest stosowanie infliksymabu w przypadku przeciwwskazań do leczenia cyklosporyną.<sup>33</sup>

### **3.9.7 World Gastroenterology Organisation 2009 r.**

#### Ostre zaostrzenie WZJG

Leczenie infliksymabem można rozważyć u chorych z ostrym zaostrzeniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub z umiarkowaną do ciężkiej steroidozależną lub steroidooporną postacią WZJG.<sup>34</sup>

### **3.9.8 Podsumowanie**

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r., *National Institute for Health and Care Excellence* z 2015 r., *European Crohn's and Colitis Organisation* z 2012 r., *American College of Gastroenterology* z 2010 r. i *Canadian Association of Gastroenterology* z 2015 r.) rekomendowane jest stosowanie infliksymabu zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej u dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dodatkowo, w wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* z 2015 r. rekomendowane jest stosowanie infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. Kontynuacja leczenia jest zalecana w wytycznych w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie indukcyjne.

### 3.10 Rekomendacje refundacyjne

Rekomendacje NICE w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przedstawiono w rozdziale 3.9.2, natomiast rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) – w rozdziale 7.

Podsumowanie opinii i rekomendacji agencji HTA oraz instytucji będących członkami INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)<sup>35</sup> dotyczących infliksymabu w analizowanym wskazaniu przedstawiono poniżej.

- Rekomendacja NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)

**Infliksymab**, adalimumab i golimumab są rekomendowane, w ramach wskazań, w których są dopuszczone do obrotu, jako opcja terapeutyczna leczenia 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 lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Wybór pomiędzy infliksymabem, adalimumabem i golimumabem powinien być dokonany indywidualnie po dyskusji lekarza i pacjenta na temat zalet i wad poszczególnych opcji terapeutycznych.

**Infliksymab** jest rekomendowany w ramach wskazania, w którym jest dopuszczony do obrotu, jako opcja terapeutyczna leczenia ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Infliksymab, adalimumab i golimumab należy podawać do momentu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub przez 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (które wystąpi wcześniej).

- Chorzy powinni kontynuować leczenie w przypadku istnienia wyraźnych dowodów odpowiedzi na leczenie, w postaci objawów klinicznych, markerów biologicznych i badań, w tym w razie konieczności badania endoskopowego.
- U chorych w stabilnej fazie remisji klinicznej powinno rozważyć się zaprzestanie leczenia. Chorzy, u których wystąpi nawrót choroby po zaprzestaniu terapii powinni mieć możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia.<sup>27</sup>

- Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé, Francja*)

HAS rekomenduje włączenie infliksymabu na listę leków dostępnych do stosowania w ramach leczenia szpitalnego, w następujących wskazaniach:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- choroba Crohna u dorosłych i dzieci;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych i dzieci.<sup>36</sup>

- Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia*)

PBAC rekomenduje finansowanie infliksymabu w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów oraz dzieci w wieku 6-17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, zarówno w celu indukcji remisji, jak i w leczeniu podtrzymującym.<sup>37</sup>

- Rekomendacja AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group, Walia*)

AWMSG wycofało ocenę infliksymabu 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 azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Powodem wycofania oceny była rekomendacja wydana przez NICE w tym wskazaniu.<sup>38</sup>

Rekomendacja AWMSG w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, 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, została zastąpiona przez rekomendację NICE.<sup>27,39</sup>

- Rekomendacja SMC (*Scottish Medicines Consortium, Szkocja*)

SMC nie rekomenduje stosowania infliksymabu (Remicade) 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 azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.<sup>40,41,42</sup> Wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację przez SMC.<sup>40,41</sup>

Powyższa rekomendacja została zastąpiona przez *Multiple Technology Appraisal* (MTA) przeprowadzoną przez NICE we wskazaniu WZJG i na tej podstawie wydano pozytywną rekomendacją (patrz rekomendacja NICE).

Infliksymab został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Ograniczone stosowanie obejmuje stosowanie w ostrym zaostrzeniu choroby (ang. *acute exacerbation*; terapia ratunkowa), jako alternatywa dla cyklosporyny.<sup>43</sup>

- Rekomendacja CADTH (*Canadian Expert Drug Advisory Committee, Kanada*)

*Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) rekomenduje finansowanie infliksymabu w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.<sup>44</sup>

- Rekomendacja IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy*)

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>45</sup>

### **Podsumowanie**

Infliksymab w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów jest rekomendowany przez *National Institute for Health and Care Excellence*, *Haute Autorité de Santé*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* i *Canadian Expert Drug Advisory Committee*. Dodatkowo infliksymab jest rekomendowany przez NICE w populacji dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. NICE i PBAC rekomenduje także kontynuację leczenia infliksymabem (leczenie podtrzymujące).

## 4 Interwencja

Analizowaną interwencją jest infliksymab (Inflixtra®) w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych oraz u dzieci i młodzieży.

Szczegółowe dane dotyczące infliksymabu przedstawiono poniżej.

### 4.1 Infliksymab (Inflixtra®)

#### 4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące infliksymabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*).<sup>5</sup>

Tab. 11. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.

Nazwa międzynarodowa	infliksymab
Nazwa handlowa	Inflixtra®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ ), (L04AB02)
Postać	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	fiolka zawiera 100 mg infliksymabu, opakowania po 1, 2, 3, 4 i 5 fiolek
Data dopuszczenia do obrotu	10 września 2013
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/13/854/001-5
Podmiot odpowiedzialny	Hospira UK Limited Queensway Royal Leamington Spa Warwickshire CV31 3RW Wielka Brytania

#### 4.1.2 Zarejestrowane wskazania

##### **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

Infliksymab 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 azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

### **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży**

Infliksymab jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

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

Infliksymab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

- dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs – *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), w tym metotreksatem.
- dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów.

### **Choroba Crohna u dorosłych**

Infliksymab jest wskazany w:

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

### **Choroba Crohna u dzieci i młodzieży**

Infliksymab jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.

### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Inflixymab jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

Inflixymab jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca.

Produkt leczniczy Inflectra należy podawać

- w skojarzeniu z metotreksatem
- lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.

### Łuszczyca

Inflixymab 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).

#### **4.1.3 Dawkowanie i sposób podania**

Leczenie infliksymabem powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Infliksymab należy podawać dożylnie. Infuzje infliksymabu powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni infliksymabem powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń.

W czasie leczenia infliksymabem, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.

### Dawkowanie

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dorośli (w wieku  $\geq 18$  lat)*

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.

#### Sposób podawania

Infliksymab powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny.

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

#### *Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych*

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

#### **4.1.4 Mechanizm działania**

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

#### **4.1.5 Przeciwwskazania**

Pacjenci z nadwrażliwością na infliksymab w wywiadzie, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.

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

#### **4.1.6 Przedawkowanie**

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



#### 4.1.7 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

##### Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

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

**Tab. 12. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu leku na rynek.**

Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Bardzo często:	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes).
Często:	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).
Niezbyt często:	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza).
Rzadko:	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia

Częstość	Działanie niepożądane
	wirusem zapalenia wątroby typu B.
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	
Rzadko:	Chłoniak, chłoniak nieziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak.
Częstość nieznana:	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla.
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często:	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.
Niezbyt często:	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza.
Rzadko:	Agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa.
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Często:	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą.
Rzadko:	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często:	Depresja, bezsenność.
Niezbyt często:	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.
Rzadko:	Apatia.
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często:	Ból głowy.
Często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.
Niezbyt często:	Napad padaczkowy, neuropatia.
Rzadko:	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa).
<i>Zaburzenia oka</i>	

Częstość	Działanie niepożądane
Często:	Zapalenie spojówek.
Niezbyt często:	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień.
Rzadko:	Wewnętrzne zapalenie oka.
Częstość nieznana:	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji.
<i>Zaburzenia serca</i>	
Często:	Tachykardia, kołatania serca.
Niezbyt często:	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia.
Rzadko:	Sinica, wysięk osierdziowy.
Częstość nieznana:	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji.
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Często:	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.
Niezbyt często:	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.
Rzadko:	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń.
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok.
Często:	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa.
Niezbyt często:	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.
Rzadko:	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często:	Bóle brzucha, nudności.
Często:	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie.
Niezbyt często:	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (C0168T72) oraz u dorosłych (ACT 1 i ACT 2) były na ogół takie same. Najczęściej występującymi w badaniu C0168T72 działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, bóle brzucha, gorączka i bóle głowy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przy czym częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego była większa w grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni niż w grupie otrzymującej leczenie co 8 tygodni.

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## 5 Komparatory

Zgodnie rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: analiza powinna zawierać opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Technologię opcjonalną stanowi procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Refundowaną technologię opcjonalną stanowi technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.<sup>46</sup>

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”<sup>1</sup>

W wytycznych NICE z 2015 roku inhibitorami TNF- $\alpha$  wskazywanymi obok infliksymabu w leczeniu podtrzymującym umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów są: golimumab i adalimumab. Zgodnie z wytycznymi wybór pomiędzy infliksymabem, adalimumabem i golimumabem powinien być dokonany indywidualnie po dyskusji lekarza i pacjenta na temat zalet i wad poszczególnych opcji terapeutycznych.<sup>27</sup>

Leczenie biologiczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce obejmuje obecnie jedynie stosowanie infliksymabu oraz jest finansowane jedynie w celu indukcji remisji ciężkiej postaci tej choroby u dorosłych chorych.

Zgodnie z literalnymi zapisami obecnego programu lekowego, aktualnie do programu mogą zostać włączeni chorzy z oceną aktywności choroby >6 punktów w skali Mayo (opis skali w rozdz. 3.2.2), co można interpretować jako możliwość leczenia indukcyjnego

umiarkowanej i ciężkiej aktywnej postaci choroby. Przy czym należy wskazać, że inne zapisy w programie wskazują na rozpoznaną ciężką aktywną postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, a dodatkowo, że ocena leku infliksymab (Remicade®) przeprowadzona przez AOTMiT w 2012 roku dotyczyła stosowania infliksymabu wyłącznie w ciężkim rzucie wrzodziejącego zapalenia jelita na podstawie badań w grupach chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu WZJG.

Tym samym zgodnie z bardziej konserwatywnym podejściem do zapisów programu lekowego oraz zgodnie z praktyką kliniczną aktualnie z leczenia korzystają wyłącznie chorzy z ciężką postacią choroby lub/i ciężkim rzutem (ang. *acute exacerbation*) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Ze względu na brak refundacji innych inhibitorów TNF- $\alpha$  dostępnych w Polsce w analizowanym wskazaniu (adalimumab, golimumab i wedolizumab), aktualną praktykę kliniczną stanowi stosowanie infliksymabu jedynie w indukcji remisji ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych. Istniejąca praktyka w Polsce obejmuje zatem:

- brak stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych;
- brak stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym umiarkowanej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych;
- brak stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] leki immunosupresyjne takie jak azatiopryna i 6-merkaptopuryna nie stanowią komparatora dla infliksymabu, gdyż są stosowane niezależnie od terapii infliksymabem.

**Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje oraz ze względu na brak refundacji pozostałych inhibitorów TNF- $\alpha$  w analizowanym wskazaniu, jako podstawowy komparator dla infliksymabu w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przyjęto brak stosowania infliksymabu (kontynuacja dotychczasowego leczenia/placebo).**

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r., *European Crohn's and Colitis Organisation* z 2012 r., *American College of Gastroenterology* z 2010 r. i *Canadian Association of Gastroenterology* z 2012 r. w leczeniu podtrzymującym umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów stosowanie infliksymabu zaleca się u chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie po podaniu 3 dawek leku. Zgodnie z wytycznymi *National*

*Institute for Health and Care Excellence* z 2015 r. terapia infliksymabem powinna być kontynuowana do momentu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub przez 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (które wystąpi wcześniej; patrz rozdz. 3.9). Mając na uwadze powyższe rekomendacje oraz proponowane zapisy programu lekowego, stosowanie infliksymabu lub komparatorów analizowano przede wszystkim w rocznym horyzoncie czasowym.



## 6 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie;
- remisja choroby;
- wygojenie śluzówki;
- ocena aktywności choroby;
- stosowana dawka glikokortykosteroidów;
- jakość życia;

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na randomizowanych badaniach klinicznych uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 10\%$  chorych w którejkolwiek z grup;
- zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu;
- infekcje;
- ciężkie infekcje;
- pozostałe zdarzenia niepożądane;
- kolektomia;
- obecność przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko dwuniciowemu DNA.

## 7 Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT

Nie zidentyfikowano rekomendacji Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT dotyczących stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych.

Zidentyfikowano następujące rekomendacje Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:

- Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”, pod warunkiem dodania w kryteriach włączenia, że do programu mogą być kwalifikowani pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania cyklosporyny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu w ciężkich rzutach WZJG zmniejsza częstość kolektomii w grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia infliksymabem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), dlatego należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu.<sup>47</sup> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.<sup>48</sup>

Dla pozostałych inhibitorów TNF- $\alpha$  dostępnych w Polsce w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie odnaleziono rekomendacji w analizowanym wskazaniu.

W przygotowaniu jest rekomendacja dotycząca stosowania adalimumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w postaci umiarkowanej – spodziewana data wydania rekomendacji: październik 2015.<sup>49</sup>

## 8 Dotychczasowe finansowanie

Infliksymab finansowany jest w Polsce w ramach katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego (grupa limitowa 1050.3, blokery TNF – infliksimab).<sup>50</sup>

Infliksymab finansowany jest w ramach następujących programów lekowych:

- Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50);
- Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);
- Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
- Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45);
- Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0);
- Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).<sup>50</sup>

Leczenie biologiczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce obejmuje obecnie jedynie stosowanie infliksymabu oraz jest finansowane jedynie w celu indukcji remisji ciężkiej postaci tej choroby u dorosłych chorych. Zgodnie z literalnymi zapisami obecnego programu lekowego, aktualnie do programu mogą zostać włączeni chorzy z oceną aktywności choroby >6 punktów w skali Mayo (opis skali w rozdz. 3.2.2), co można interpretować jako możliwość leczenia indukcyjnego umiarkowanej i ciężkiej aktywnej postaci choroby. Przy czym należy wskazać, że inne zapisy w programie wskazują na rozpoznaną ciężką aktywną postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, a dodatkowo, że ocena leku infliksymab (Remicade®) przeprowadzona przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2012 roku dotyczyła stosowania infliksymabu wyłącznie w ciężkim rzucie wrzodziejącego zapalenia jelita na podstawie badań w grupach chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Tym samym zgodnie z bardziej konserwatywnym podejściem do zapisów programu lekowego oraz zgodnie z praktyką kliniczną aktualnie z leczenia korzystają wyłącznie chorzy z ciężką postacią choroby lub/i ciężkim rzutem (ang. *acute exacerbation*) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla infliksymabu w ramach programu lekowego o stosowanie:

- w leczeniu podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne;
- w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym umiarkowanej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe,

- u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe;

Ze względu na bardzo precyzyjnie zdefiniowane kryteria włączenia do programu (w tym steroidooporność i steroidozależność dla postaci o umiarkowanej aktywności) i spodziewany brak dedykowanych danych, analizy nie zostały ograniczone *a priori* tylko do tych specyficznych postaci.

Wnioskowane wydłużenie stosowania infliksymabu w ramach programu lekowego (do 46 tygodnia, łącznie 5 dodatkowych dawek leku, u chorych, którzy odpowiedzą na leczenie w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek infliksymabu) jest zgodne z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego<sup>5</sup> oraz z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii,<sup>26</sup> *National Institute for Health and Care Excellence*,<sup>27</sup> *European Crohn's and Colitis Organisation*<sup>29</sup> i *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.<sup>37</sup>

Ze względu na brak refundacji innych inhibitorów TNF- $\alpha$  dostępnych w Polsce w analizowanym wskazaniu (adalimumab, golimumab i wedolizumab), aktualną praktykę kliniczną stanowi stosowanie infliksymabu jedynie w indukcji remisji ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych. Istniejąca praktyka w Polsce obejmuje zatem:

- brak stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych;
- brak stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym umiarkowanej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych;
- brak stosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży.

W poniższej tabeli przedstawiono aktualnie finansowane ze środków publicznych preparaty infliksymabu.

**Tab. 13. Preparaty infliksymabu w ramach grupy limitowej 1050.3.<sup>50</sup>**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg*	1 fiol.	5909991078881	1584,36	1663,58	1508,22	bezpłatne	0
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g*	1 fiol.a 20 ml	5909990900114	2113,8	2219,49	1508,22	bezpłatne	0
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,4	1508,22	1508,22	bezpłatne	0

\* brak refundacji w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

Aktualnie w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” refundowane są trzy preparaty zawierające infliksymab (Inflectra®, Remicade®, Remsima®), przy jednakowej wysokości limitu finansowania równej 1508,22 zł.

Zgodnie z komunikatami DGL za styczeń-maj 2015, cena infliksymabu w programie lekowym wynosi 1299,90 zł brutto (1146,30 zł netto).<sup>51</sup>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 9 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu:

- w **leczeniu podtrzymującym** ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne;
- w **leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym** umiarkowanej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe;
- u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, w **leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym** ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe,

w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, tj. brakiem leczenia biologicznego.

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"><li>• dorośli chorzy z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (<b>leczenie podtrzymujące</b>);*</li><li>• dorośli chorzy z umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe (<b>leczenie indukcyjne i podtrzymujące</b>);</li><li>• dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe (<b>leczenie indukcyjne i podtrzymujące</b>);</li></ul>
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"><li>• indukcja remisji: 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2 i 6;</li><li>• leczenie podtrzymujące: infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała stosowany przez co najmniej 14 tygodni (&gt;3 podania; schemat dawkowania: 0, 2, 6 tydzień, a następnie co 8 tygodni).</li></ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"><li>• brak stosowania infliksymabu (kontynuacja dotychczasowego leczenia/placebo)</li></ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• odpowiedź na leczenie;</li><li>• remisja choroby;</li><li>• wygojenie śluzówki;</li><li>• ocena aktywności choroby;</li><li>• stosowana dawka glikokortykosteroidów;</li><li>• jakość życia;</li></ul> <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p>

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane łącznie;</li><li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li><li>• ciężkie zdarzenia niepożądane;</li><li>• zdarzenia niepożądane występujące u <math>\geq 10\%</math> chorych w którejkolwiek z grup;</li><li>• zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu;</li><li>• infekcje;</li><li>• ciężkie infekcje;</li><li>• pozostałe zdarzenia niepożądane;</li><li>• kolektomia;</li><li>• obecność przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko dwuniciowemu DNA.</li></ul>

\* ze względu na aktualne finansowanie infliksymabu w indukcji remisji w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią lub/i zaostrzeniami wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, populacja ta nie stanowi przedmiotu analizy.



## Spis tabel

Tab. 1. Montrealska klasyfikacja WZJG wg zakresu zmian w jelicie grubym. <sup>8</sup> .....	11
Tab. 2. Montrealska klasyfikacja WZJG wg ciężkości rzutu (zaostżenia). <sup>8</sup> .....	11
Tab. 3. Ocena aktywności choroby w skali Mayo. <sup>9</sup> .....	12
Tab. 4. Kliniczna klasyfikacja rzutów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wg Truelove'a i Wittsa. <sup>11</sup> .....	13
Tab. 5. Wskaźnik aktywności WZJG wg Rachmilewiza. <sup>12</sup> .....	13
Tab. 6. Liczba dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego infliksymabem.*.....	18
Tab. 7. Liczba chorych z umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce kwalifikujących się do leczenia infliksymabem.....	18
Tab. 8. Liczba chorych pediatrycznych (6-17 lat) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce kwalifikujących się do leczenia infliksymabem.....	19
Tab. 9. Powikłania pozajelitowe wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. <sup>8</sup> .....	20
Tab. 10. Różnice kliniczne pomiędzy wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego a chorobą Leśniowskiego-Crohna. <sup>7,11</sup> .....	22
Tab. 11. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.....	37
Tab. 12. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu leku na rynek. ....	41
Tab. 13. Preparaty infliksymabu w ramach grupy limitowej 1050.3. <sup>50</sup> .....	53
Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	55

## Spis ilustracji

Ryc. 1. Trendy zapadalności na WZJG dla badań oceniających co najmniej 10-letni horyzont czasowy w co najmniej trzech punktach czasowych (źródło: Molodecky 2012). <sup>19</sup> .....	17
--	----

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009.  
[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf) [dostęp 27.12.2013 r.].
- <sup>2</sup> EMA. Assessment report. Inflectra. International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000. 27 June 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002778/WC500151490.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf) [dostęp 24.09.2015 r.]
- <sup>3</sup> Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, Mikazane H, Gutierrez-Ureña S, Lim M, Lee YA, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct;72(10):1605-12.
- <sup>4</sup> Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, Kovalenko V, Prodanovic N, Abello-Banfi M, Gutierrez-Ureña S, Morales-Olazabal L, Tee M, Jimenez R, Zamani O, Lee SJ, Kim H, Park W, Müller-Ladner U. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct;72(10):1613-20.
- <sup>5</sup> European Medicines Agency. Inflectra®: Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002778/WC500151489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf) [dostęp 19.08.2015 r.]
- <sup>6</sup> EMA. Assessment report. Remsima. International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000. 27 June 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002576/WC500151486.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf) [dostęp 24.09.2015 r.]
- <sup>7</sup> Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- <sup>8</sup> Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2 (5): 215-229. <http://www.termedia.pl/Wytyczne-postepowania-w-nieswoistych-chorobach-zapalnych-jelit,41,9231,1,0.html> [dostęp 18.08.2015 r.]
- <sup>9</sup> Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
- <sup>10</sup> Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955 Oct 29;2(4947):1041-8.
- <sup>11</sup> AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-19/2012. Data ukończenia: dn. 18 października 2012 r.  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/081/AWA/081\\_AWA\\_OT\\_4351\\_19\\_Remicade\\_WZJG.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/081/AWA/081_AWA_OT_4351_19_Remicade_WZJG.pdf) [dostęp 20.08.2015 r.]
- <sup>12</sup> Rutgeerts P.: Medical therapy of inflammatory bowel disease. *Digestion*, 1998, 59, 453-469.
-

- <sup>13</sup> Skowron W. Jakość życia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Problemy Pielęgniarstwa* 2011; 19 (3): 361–364.
- <sup>14</sup> Buchner A, Iwańczak F. Etiopatogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. *Nowa Pediatria* 3/2002, s. 174-178. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2297,etiopatogeneza-wrzodziejacego-zapalenia-jelita-grubego.html> [dostęp 18.08.2015 r.]
- <sup>15</sup> Wiernicka A, Dądalski M, Szycha M, Oracz G, Kierkuś J. Leczenie biologiczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. *Postępy Nauk Medycznych* 3/2014, s. 197-201
- <sup>16</sup> Zatorski H, Sałaga M, Zielińska M, Fichna J. Czynniki genetyczne w patogenezie, przebiegu i leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. *Postępy Hig Med Dosw (online)*, 2015; 69: 335-344.
- <sup>17</sup> Mokrowiecka A. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa). <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65244,wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-colitis-ulcerosa> [dostęp 20.08.2015 r.]
- <sup>18</sup> Nelke M. Genetyczna i kliniczna charakterystyka chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Promotor: dr hab. n. med. inż. Andrzej Pławski, prof. nadzw. Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań 2013. <http://www.wbc.poznan.pl/Content/270952/index.pdf> [dostęp 18.08.2015 r.]
- <sup>19</sup> Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.e42.
- <sup>20</sup> Barylski M. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). [http://jelita.org.pl/images/upload/Astellas/WZJG\\_poprawka.pdf](http://jelita.org.pl/images/upload/Astellas/WZJG_poprawka.pdf) [dostęp 20.08.2015 r.]
- <sup>21</sup> Rejestr choroby Leśniowskiego-Crohna; <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/>, [dostęp 21.08.2015 r.].
- <sup>22</sup> Muszyński J. Nieswoiste zapalenia jelit. *Przew Lek*, 2001;4;6:22-30
- <sup>23</sup> Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2005;54:566.
- <sup>24</sup> Zagórowicz E, Bugajski M. Ciężki rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. *Postępy Nauk Medycznych* 1/2014, s. 36-40. <http://www.czytelniamedyczna.pl/4701,ciezki-rzut-wrzodziejacego-zapalenia-jelita-grubego.html> [dostęp 18.08.2015 r.]
- <sup>25</sup> Krzesiek E. Postępy w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit. *Nowa Pediatria* 3/2002, s. 179-184.
- <sup>26</sup> Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L, Bartnik W, Durlik M, Gonciarz M, Kłopotcka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Rydzewska G. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Prz Gastroenterol* 2013; 8 (1): 1-20.
- <sup>27</sup> NICE technology appraisal guidance 329. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. February 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/resources/guidance-infliximab-adalimumab-and-golimumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-after-the-failure-of-conventional-therapy-including-a-review-of-ta140-and-ta262-pdf> [dostęp 21.08.2015 r.]
- <sup>28</sup> NICE clinical guideline 166. Ulcerative colitis. Management in adults, children and young people. June 2013. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/guidance-ulcerative-colitis-pdf> [dostęp 21.08.2015 r.]

- <sup>29</sup> Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1030.
- <sup>30</sup> Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):501-23.
- <sup>31</sup> Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015 May;148(5):1035-1058.
- <sup>32</sup> Bitton A, Buie D, Enns R, Feagan BG, Jones JL, Marshall JK, Whittaker S, Griffiths AM, Panaccione R; Canadian Association of Gastroenterology Severe Ulcerative Colitis Consensus Group. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):179-94.
- <sup>33</sup> Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom S; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011 May;60(5):571-607.
- <sup>34</sup> Bernstein C., Fried M., Krabshuis J i in., Inflammatory bowel disease: a global perspective, June 2009, <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-english-2009.pdf> [dostęp 25.09.2015 r.]
- <sup>35</sup> International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). <http://www.inahta.org/> [dostęp 24.08.2015 r.].
- <sup>36</sup> HAS. Commission de la Transparence. Inflectra. 21 stycznia 2015. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13697\\_INFLECTRA\\_INS\\_PIS\\_Avis2\\_CT136978.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13697_INFLECTRA_INS_PIS_Avis2_CT136978.pdf) [dostęp 31.08.2015 r.]
- <sup>37</sup> PBAC. Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting. Infliximab. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/infliximab-psd-07-2014.pdf> [dostęp 31.08.2015 r.]
- <sup>38</sup> AWMSG. Infliximab (Remicade®). Reference No. 168. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/168> [dostęp 31.08.2015 r.]
- <sup>39</sup> AWMSG. Infliximab (Remicade®) Reference No. 931. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/931> [dostęp 24.09.2015 r.]
- <sup>40</sup> SMC. Infliximab 100mg powder for concentrate solution for infusion (Remicade®). SMC No. (374/07). [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab\\_Remicade\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_April\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remicade_RESUBMISSION_FINAL_April_2014_for_website.pdf) [dostęp 31.08.2015 r.]
- <sup>41</sup> SMC. Infliximab 100mg powder for concentrate for solution for infusion (Remicade®). No. (374/07). [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab\\_100mg\\_Remicade\\_for\\_concentrate\\_for\\_infusion\\_Remicade\\_FINAL\\_June\\_2009\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab_100mg_Remicade_for_concentrate_for_infusion_Remicade_FINAL_June_2009_for_website.pdf) [dostęp 31.08.2015 r.]
- <sup>42</sup> SMC. Infliximab 100 mg powder for intravenous infusion (Remicade). No. 374/07. [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab\\_Remicade\\_for\\_UC\\_Non\\_Submission\\_FINAL\\_March\\_2007\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab_Remicade_for_UC_Non_Submission_FINAL_March_2007_for_website.pdf) [dostęp 31.08.2015 r.]
- <sup>43</sup> SMC. infliximab 100mg powder for concentrate for solution for infusion (Remicade®) SMC No. (854/13).
-

---

[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab\\_Remicade\\_FINAL\\_FEBRUARY\\_2013\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remicade_FINAL_FEBRUARY_2013_for_website.pdf) [dostęp 22.09.2015 r.]

<sup>44</sup> CEDAC final recommendation and reasons for recommendation. Infliximab (Remicade®). [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Remicade\\_Final\\_April\\_24\\_2009.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Remicade_Final_April_24_2009.pdf) [dostęp 31.08.2015 r.]

<sup>45</sup> IQWiG. <https://www.iqwig.de/> [dostęp 31.08.2015 r.].

<sup>46</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> [dostęp 21.04.2015 r.]

<sup>47</sup> AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Remicade (infliksymb) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/081/SRP/U\\_28\\_323\\_121029\\_stanowisko\\_96\\_Remicade\\_zapalenie\\_jelita.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/081/SRP/U_28_323_121029_stanowisko_96_Remicade_zapalenie_jelita.pdf) [dostęp 24.08.2015 r.]

<sup>48</sup> AOTMiT. Rekomendacja nr 86/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade (infliksymb) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/081/REK/RP\\_86\\_2012\\_Ramicade\\_WZG\\_Z.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/081/REK/RP_86_2012_Ramicade_WZG_Z.pdf) [dostęp 24.08.2015 r.]

<sup>49</sup> AOTMiT. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4113-102-2015-zlc> [dostęp 25.09.2015 r.]

<sup>50</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-sierpnia-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-wrzesnia-2015-r.> [dostęp 31.08.2015 r.]

<sup>51</sup> Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-maj 2015). <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html> [dostęp 28.09.2015 r.]