

## Analiza problemu decyzyjnego

Infliksymbab (*Remsima*<sup>®</sup>) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat

*Analiza Problemu Decyzyjnego*

Autorzy:

# 1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI .....	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW .....	4
3.	STRESZCZENIE .....	6
4.	CEL ANALIZY .....	7
5.	PROBLEM ZDROWOTNY (POPULACJA).....	8
5.1.	Wnioskowane wskazanie .....	8
5.2.	Definicja .....	9
5.3.	Przegląd wskaźników epidemiologicznych .....	10
5.4.	Etiologia i patogenezę .....	11
5.5.	Rozpoznanie.....	12
5.5.1.	Badania laboratoryjne.....	13
5.5.2.	Badania obrazowe.....	13
5.5.3.	Kryteria rozpoznania (klasyfikacja) .....	13
5.5.4.	Rozpoznanie różnicowe .....	17
5.5.5.	Obraz kliniczny.....	18
5.6.	Leczenie.....	18
5.6.1.	Leczenie farmakologiczne .....	19
5.6.2.	Leczenie operacyjne.....	19
5.7.	Monitorowanie .....	20
5.8.	Rokowanie .....	20
5.9.	Wytyczne kliniczne .....	20
5.9.1.	Wytyczne polskie .....	21
5.9.2.	Wytyczne zagraniczne .....	21
6.	INTERWENCJA OCENIANA .....	36
6.1.	Opis świadczenia [4] .....	36
6.1.1.	Mechanizm działania .....	36
6.1.2.	Wskazanie rejestracyjne .....	36
6.1.3.	Dawkowanie i sposób podania.....	36
6.1.4.	Przeciwwskazania .....	36
6.1.5.	Informacje dotyczące rejestracji leku <i>Remsima</i> <sup>®</sup> .....	37
6.2.	Rekomendacje refundacyjne dla infliksymabu .....	37
6.2.1.	Rekomendacje polskie (AOTMiT).....	38
6.2.2.	Rekomendacje zagraniczne.....	38
6.3.	Decyzje refundacyjne dla infliksymabu .....	40
7.	ALTERNATYWNE ŚWIADCZENIA.....	41
7.1.	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	41
7.2.	Charakterystyka i stan finansowania komparatora.....	44
8.	EFEKTY ZDROWOTNE .....	47
9.	TYP BADANIA.....	48
10.	PODSUMOWANIE .....	49
11.	WKŁAD PRACY .....	50
12.	ZAŁĄCZNIKI .....	51
12.1.	Przegląd wskaźników epidemiologicznych .....	51
12.2.	Skale i poziomy rekomendacji.....	61
12.3.	Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego <i>Remsima</i> <sup>®</sup> [4].....	63

---

12.4.	Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii.....	64
12.4.1.	Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego.....	65
12.4.2.	Glikokortykosteroidy.....	68
12.4.3.	Leki immunosupresyjne.....	77
12.4.4.	Leki biologiczne.....	89
13.	SPIS TABEL.....	92
14.	SPIS RYSUNKÓW.....	94
15.	REFERENCJE.....	95

## 2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AOTMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>	
AZA	<i>Azathioprine</i>	Azatiopryna
CyA	<i>Ciclosporine</i>	Cyklosporyna
ECCO	<i>European Crohn's and Colities Organization</i>	
ESPGHAN	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>	
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>	
CHLC	<i>Crohn Disease</i>	Choroba Leśniowskiego-Crohna
CHPL	<i>Product Characteristic</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
GKS		Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>	
HTA	<i>Health technology assessment</i>	
INF	<i>Infliximab</i>	Infliksymab
IRF	<i>Institute for Rational Farmakoterapi</i>	
IBD	<i>Inflammanatory bowel disease</i>	Choroba zapalna jelit
i.v.	<i>intra-venous</i>	Dożylnie
LCAI	<i>Lichtiger Clinical Activity Index</i>	
MZ		Minister Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	
pANCA	<i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i>	Przeciwciała przeciw antygenom cytoplazmy neutrofilów, typ okołojądrowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>	

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
PHARMAc	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>	
PiCOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PL		program lekowy
p.o.	<i>per oral</i>	doustnie
p.r.	<i>per rectum</i>	doodbytniczo
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>	
PUCAI	<i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i>	Pediatryczna skala oceny aktywności choroby.
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>	
s.c.	<i>subcutaneous</i>	Postać podskórna
TNF $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>	Czynnik martwicy nowotworu $\alpha$
WZJG	<i>Ulcerative colitis</i>	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
5-ASA	<i>5-aminosalicylates</i>	kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	<i>6-mercaptopurine</i>	6-merkaptopuryna

### 3. Streszczenie

#### Cel opracowania

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych dla leku *Remsima*<sup>®</sup> (infliksymab) podawanego dożylnie w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) (ocena  $\geq$  65 punktów w skali PUCAI), lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA)

zgodnie ze schematem PICO(S), tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

#### Populacja

Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego dla leku *Remsima*<sup>®</sup>. Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego *Remsima*<sup>®</sup>, dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego (PL): „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Wnioskowaną populację w przeglądzie stanowią dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką czynną postacią WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane. Podjęcie decyzji o finansowaniu leku *Remsima*<sup>®</sup> zawierającego infliksymab pozwoliłoby na uzyskanie jedynej opcji lekowej dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest przeciwwskazane lub niewskazane.

#### Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup> (infliksymab). W rozpatrywanym wskazaniu powinien być podawany w dawce: 5 mg/kg mc. w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. W leczeniu podtrzymującym infliksymab podaje się w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni. Produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup> powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Zgodnie z zapisem PL leczenie podtrzymujące powinno trwać do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.

#### Komparator

Wybór komparatora został oparty o wytyczne AOTMiT oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologią opcjonalną. Ponadto, uwzględniono kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami ekspertów medycznych. W oparciu o przeanalizowane informacje za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano zabieg kolektomii, jednak związaną z możliwością wystąpienia powikłań pooperacyjnych. W analizie klinicznej konieczność wykonania zabiegu kolektomii stanowi oceniany punkt końcowy skuteczności leczenia farmakologicznego. Wykonanie zabiegu kolektomii zostało uznane za właściwy komparator dla preparatu *Remsima*<sup>®</sup> oraz istotny punkt końcowy oceny skuteczności leczenia farmakologicznego.

#### Efekty zdrowotne

Uwzględniono następujące efekty zdrowotne: odpowiedź na leczenie (wg klasyfikacji PUCAI, wg skali Mayo, LCAI), remisja choroby, zabieg kolektomii, uniknięcie kolektomii, działania niepożądane. Wybór punktów końcowych został poparty wytycznymi EMA, ECCO oraz opinią ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt. Dodatkowo w analizie klinicznej ze względu na specyfikę komparatora (technologia nielekowa) uwzględniono komplikacje pooperacyjne po kolektomii tj. krwawienie, infekcja, nieszczelność zespolenia, powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz uraz śródoperacyjny.

#### Typ badania

Do analizy głównej zostaną włączone badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej: randomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej.

## 4. Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych tj. wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego *Remsima*<sup>®</sup> (100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest infliksymab. Lek będzie stosowany w postaci infuzji dożyłnej (*i.v.*).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ciężkiej postaci wrzodziejącego jelita grubego w populacji pediatrycznej, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego. W celu identyfikacji interwencji stanowiących polską praktykę kliniczną zasięgnięto ponadto opinii polskich ekspertów klinicznych, posiadających długoletnie doświadczenie w leczeniu dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *EGIS Polska Sp. z o.o.*

## 5. Problem zdrowotny (populacja)

### 5.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego *Remsima*<sup>®</sup>, dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [3].

Na podstawie opisu do wnioskowanego programu lekowego [3] badaną populację w przeglądzie stanowią dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną czynną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena  $\geq 65$  punktów w skali PUCAI) lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA.

Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.

Szczegółowy opis kryteriów włączenia do ww. programu zamieszczono w opisie wnioskowanego programu lekowego [3].

Zgodnie z wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w ChPL *Remsima*<sup>®</sup> produkt przeznaczony jest do leczenia ciężkiej czynnej postaci WZJG 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 [4].

Wskazanie rejestracyjne leku *Remsima*<sup>®</sup> obejmuje szerszą populację pacjentów (brak przeciwwskazania lub niewskazania do cyklosporyny) w odniesieniu do wnioskowanego wskazania refundacyjnego.

Populacja pediatryczna - aspekt etyczny

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku *Remsima*<sup>®</sup> zawierającego infliksymab pozwoliłoby na uzyskanie jedynej opcji lekowej dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Rozpoczęcie u tych dzieci leczenia biologicznego to jedyna szansa na zahamowanie wyniszczającego organizm procesu zapalnego oraz na uniknięcie



okaleczających operacji usuwania jelita, wylaniań stomii i związanych z tym powikłań.

Niezaspokojona potrzeba stworzenia programu lekowego obejmującego populację dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG oporną na konwencjonalne leczenie była w ostatnim czasie wielokrotnie podnoszona. Już na etapie tworzenia programu lekowego dla dorosłych w 2012 r. (program lekowy B.55 tj. „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”) eksperci jednogłośnie wskazywali na bezwzględną konieczność rozszerzenia wnioskowanej technologii o grupę pacjentów w wieku 6-17 lat. Jest to podyktowane m.in. tym, że dzieci chorują ciężiej od dorosłych, częściej też u dzieci zachodzi konieczność hospitalizacji z powodu wystąpienia ostrego, ciężkiego rzutu WZJG już w pierwszych latach po zachorowaniu. Wystąpienie nawrotu kolejnego zaostrzenia jest złym wskaźnikiem prognostycznym, co do ciężkości kolejnego rzutu oraz potencjalnego braku skuteczności leczenia standardowego. Wiąże się to z koniecznością intensyfikacji leczenia, ponownej sterydoterapii, wystąpienia sterydozależności, sterydooporności, co przy braku możliwości leczenia biologicznego przedłuża pobyt dziecka w szpitalu i zwiększa koszty leczenia, naraża dziecko na konieczność leczenia operacyjnego i wystąpienie powikłań w bliższej i dalszej perspektywie.

Nie bez znaczenia pozostaje jakość życia dzieci, znaczne ograniczenia codziennej aktywności w okresie rekonwalescencji po zabiegu operacyjnym. Ponadto u ciężko chorych pacjentów narasta poczucie stresu, spowodowane brakiem wykorzystania wszystkich zachowawczych możliwości terapeutycznych, co pogłębia aktywność choroby.

Na zdecydowane podkreślenie zasługuje fakt poważnych konsekwencji, jakim skutkuje okaleczający zabieg kolektomii przeprowadzony u dzieci oraz możliwość zapalenia wytworzonego zbiornika (*pouchitis*).

Rozszerzenie programu o grupę najmłodszych pacjentów pozwoli w istotny sposób wpłynąć na rokowanie, przebieg choroby oraz poprawić jakość życia tych dzieci, a w przyszłości dorosłych, umożliwiając im naukę, pracę oraz posiadanie potomstwa. Terapia infliksymabem jest ponadto z wielkim sukcesem stosowana w wielu krajach na całym świecie.

## 5.2. Definicja

### ICD-10: K51 Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. *ulcerative colitis*) zaliczane do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit - jest przewlekłym procesem zapalnym błony śluzowej odbytu lub jelita grubego, o nieustalanej dotychczas etiologii [5].

### 5.3. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania WZJG są mocno zróżnicowane. W Polsce brak jest kompleksowych badań epidemiologicznych (brak aktualnych danych dotyczących chorobowości oraz zapadalności), a liczba chorych jest trudna do oszacowania.

Zapadalność na WZJG zarówno u osób dorosłych, jak i dzieci zależy od wielu czynników, wśród których wymienia się czynniki genetyczne i środowiskowe, rasowe i etniczne, wiek i płeć, a także położenie geograficzne [6, 8, 7]. Zdecydowanie częściej stwierdza się chorobę w populacji rasy białej oraz u Żydów w porównaniu z innymi grupami etnicznymi żyjącymi w tych samych warunkach [8]. Ponadto, wraz ze wzrostem statusu ekonomicznego obserwuje się także zwiększenie zapadalności na WZJG [6].

Najwyższe wartości wskaźnika zapadalności i chorobowości obserwuje się w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej oraz Ameryki Północnej [6, 9, 7], gdzie w ostatnich latach zaobserwowano stabilizację zapadalności na jednym poziomie. W tym samym czasie zachorowalność zwiększyła się natomiast w krajach Europy Wschodniej i Azji [7].

Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok [9, 15], natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok [10]. Na podstawie licznych badań przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności [14, 8].

Choroba najczęściej występuje wśród osób młodych [8, 7, 11], a szczyt zapadalności przypada pomiędzy 20 a 40 rokiem życia [9, 14].

Ujawnienie się choroby we wczesnym dzieciństwie wiąże się jednak z ciężkim przebiegiem klinicznym (rozległe zmiany zapalne błony śluzowej jelita grubego) opornym na leczenie konwencjonalne, wymagające intensywnego leczenia [5, 6]. Ponadto u dzieci znacznie częściej niż u dorosłych obserwuje się ciężki ostry rzut choroby, który wymaga szczególnego postępowania leczniczego [12].

W Polsce sytuacja epidemiologiczna nie jest dokładnie poznana [16]. W dalszym ciągu brak jest w Polsce jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Szacuje się, że zapadalność na WZJG w Polsce wynosi 700 przypadków rocznie, a liczba chorych to około 30 000 do 40 000 [11, 17, 15]. Około 15%-20% przypadków wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występuje u dzieci i młodzieży. [8, 14].

Istnieje wiele zagranicznych badań, których autorzy podjęli próbę oszacowania wartości wskaźników chorobowości oraz zapadalności w populacji pacjentów

z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pochodzą one głównie ze Stanów Zjednoczonych, państw Europy Zachodniej i Skandynawii.

Natomiast badań oceniających ciężkość rzutu WZJG w populacji pediatrycznej jest zaledwie kilka. W analizie *Hyams 2006* [19] odsetek dzieci poniżej 16 r.ż., u których rozpoznano ciężką postać WZJG w momencie zachorowania wyniósł 20% (pacjenci nowozdiagnozowani). Powyższy odsetek jest zbliżony do danych dla populacji polskiej (*Pituch 2016* [20]), w których ciężką postać WZJG u nowozdiagnozowanych dzieci poniżej 18 r.ż. rozpoznano u 16,3%. Z kolei w analizie populacyjnej *Turner 2008* [21] wykazano, że 55% dzieci poniżej 15 r.ż. z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ma ciężką postać choroby. Powyższy odsetek jest wyższy od odsetków z badań *Hyams 2006* oraz *Pituch 2015*, ponieważ uwzględnia zarówno pacjentów nowozdiagnozowanych, jak również mających kolejny ciężki rzut choroby. Wyniki badania *Turner 2008* [21] wskazują, że 28% (95% CI: 23%; 34%) dzieci poniżej 15 r.ż. z WZJG wymagało co najmniej jednego przyjęcia do szpitala z powodu ciężkiego rzutu choroby oraz podania glikokortykosteroidów dożylnych (GKS *i.v.*). Badanie *Turner 2008* idealnie odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną.

Dostęp dotyczący populacji polskiej jest mocno ograniczony. Nieliczne badania przeprowadzone w Polsce opierają się na badaniach retrospektywnych polegających na analizie pacjentów szpitalnych, które niestety nie są precyzyjne. Obecnie w kraju nie jest prowadzony także rejestr chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Przegląd wskaźników epidemiologicznych (polskich oraz zagranicznych) dla WZJG dla populacji pediatrycznej oraz populacji osób dorosłych przedstawiono w załączniku 12.1.

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet.

#### 5.4. Etiologia i patogeneza

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego zaliczamy do chorób zapalnych jelit. WZJG charakteryzuje się przewlekłym nieswoistym zapaleniem błony śluzowej jelita grubego o niewyjaśnionej etiologii, które przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Proces zapalny obejmuje błonę śluzową zarówno odbytnicy jak i esicy, okrężnicy i prowadzi do wystąpienia owrzodzeń [5]. W patogenezie główną rolę przypisuje się cytokinom prozapalnym. W WZJG przeważają limfocyty Th2 i interleukiny: Il-4, Il-10 i Il-13 [6].

Mimo, iż nie udało się ustalić jednoznacznej przyczyny choroby istnieje zgodność, że jej rozwój spowodowany jest trzema czynnikami: genetycznymi, immunologicznymi i środowiskowymi.

O udziale czynnika genetycznego świadczy rodzinne występowanie choroby. U około 10% pacjentów stwierdza się występowanie choroby u krewnych pierwszego stopnia [17].

Drugim czynnikiem jest nadmierna odpowiedź układu immunologicznego. Wzmocniona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4+. Wytwarzają one większe ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej. Dominuje subpopulacja limfocytów Th2, produkujących interleukiny (IL) 4, 5, 6, 10 (odpowiadają za typ humoralny odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał). Szczególnie niekorzystny wpływ mają cytokiny prozapalne – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12. W WZJG są one w przewadze nad cytokinami o działaniu przeciwzapalnym – IL-1ra, IL-4, IL-10, IL13 [17].

Środowisko, zarówno zewnętrzne (np. dieta) jak i wewnętrzne (mikroflora jelitowa) wpływa na rozwój WZJG [17].

## 5.5. Rozpoznanie

Rozpoznanie choroby wyprzedzane jest kilkoma objawami, opisywanymi jako specyficzne dla nieswoistych zapaleń jelit. Do tych objawów zaliczamy: bóle brzucha, luźne stolce, utrata apetytu, spadek masy ciała, zmiany okołodobytowe. Pierwsze trzy występują z różną częstością zarówno w WZJG jak i ChLC, jednak utrata masy ciała i zmiany okołodobytowe są charakterystyczne dla Choroby Leśniowskiego-Crohna [17].

Ujawnienie się choroby we wczesnym dzieciństwie wiąże się z ciężkim przebiegiem klinicznym opornym na konwencjonalne leczenie, wymagające intensyfikacji leczenia. Nieswoiste zapalenia jelit u dzieci charakteryzują się cięższym przebiegiem, większą rozległością zmian jelitowych, rzadszym występowaniem zmian pozajelitowych [13].

Rozpoznanie opiera się na ocenie objawów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych, obrazu endoskopowego, radiologicznego i ultrasonograficznego [22].

Wprowadzona w 2005 roku na Światowym Kongresie Gastroenterologii w Montrealu klasyfikacja WZJG różnicuje chorobę ze względu na rozległość zmian oraz ciężkości rzutu choroby. Ciężkość rzutu została podzielona na: rzut łagodny (lekki), umiarkowany (średnio-ciężki), ciężki oraz na postać bezobjawową (remisja kliniczna). W postaci ciężkiej pacjent oddaje 6 i więcej stolców z krwią na dobę. Ponadto występują objawy ogólne, takie jak: wzrost temperatury ciała i tętna, niedokrwistość, podwyższony odczyn opadania krwinek czerwonych, wzrost stężenia białka C-reaktywnego [23] (szczegółowy kryteria rozpoznania zostały przedstawione w rozdziale 5.5.3).

### 5.5.1. Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych mają charakter pomocniczy i pozwalają na stwierdzenie istnienia stanu zapalnego w organizmie oraz wykluczenie innych chorób układu pokarmowego.

Wstępne badania laboratoryjne powinny obejmować morfologię, aktywność enzymów wątrobowych, stężenie albuminy, żelaza i ferrytyny, OB i CRP [22].

### 5.5.2. Badania obrazowe

Przeprowadzając badania obrazowe wykonać można badanie ultrasonograficzne, na którym ukazuje się pogrubienie ściany jelita, zanik haustracji. Dodatkowo wykonana tomografia komputerowa ukazuje głębsze owrzodzenia i polipy rzekome, często zwężenia światła odbytnicy ze współistniejącym poszerzeniem przestrzeni przedkrzyżowej.

Wykonywane są również przeglądowe RTG jamy brzusznej, które w cięższych rzutach może ujawnić rozdęcie okrężnicy.

Badanie endoskopowe wraz z badaniem histopatologicznym pozwala na postawienie właściwego rozpoznania, a także na ocenę zaawansowania choroby, ocenę skuteczności leczenia oraz na rozpoznanie zmian przednowotworowych i nowotworowych [17].

### 5.5.3. Kryteria rozpoznania (klasyfikacja)

W populacji ogólnej zwykle rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu endoskopowego jelita grubego i wyniku badania histopatologicznego wycinka błony śluzowej [9].

Większość używanych skal, określających aktywność choroby, została opracowana na potrzeby pacjentów dorosłych, a następnie zmodyfikowana do zastosowania u dzieci [12].

W celu identyfikacji i wyłonienia poszczególnych grup zaawansowania choroby stosuje się klasyfikację:

- PUCAI (ang. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) lub
- skalę Mayo.

Klasyfikacja PUCAI jest klasyfikacją dostosowaną do pacjentów pediatrycznych i najbardziej adekwatną w ocenie aktywności choroby u dzieci [30, 38, 57]. Ocena dokonywana jest poprzez zbadanie pięciu parametrów takich jak: ból brzucha, krwawienie z odbytnicy, konsystencja stolca, liczba stolców na dobę,

poziom aktywności oraz występowanie stolców w nocy. Maksymalna ilość punktów, jakie może uzyskać badany pacjent wynosi 85 [13, 24].

Tabela 1 Klasyfikacja PUCAI [13, 24]

Oceniwany parametr	Natężenie/wartość	Punktacja
Ból brzucha	Brak	0
	Ból, który może być ignorowany	5
	Ból, który nie może być ignorowany	10
Krwawienie z odbytnicy	Brak	0
	Niewielka ilość krwi, mniej niż w <50% stolców	10
	Mała ilość krwi w większości stolców	20
	Duża ilość krwi w ponad 50% stolców	30
Konsystencja stolca	Uformowany	0
	Częściowo uformowany	5
	Nie uformowany całkowicie	10
Ilość stolców/dobę	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	>8	15
Stolce w nocy (jakikolwiek epizod będący przyczyną przebudzenia)	Nie	0
	Tak	10
Poziomą aktywności	Nie ogranicza aktywności	0
	Sporadyczne ograniczenie aktywności	5
	Poważne ograniczenie aktywności	10
SUMA		0-85

Interpretacja wyników klasyfikacji PUCAI:

- $\geq 65$  punktów – ciężki rzut;

- 35-64 punktów – rzut umiarkowany;
- 10-34 punktów – rzut łagodny;
- <10 punktów – postać nieaktywna (remisja).

Należy podkreślić, że jednym z komponentów skali PUCAI jest tzn. aktywność choroby (badająca ogólne samopoczucie chorych, dobrostan) będąca ściśle powiązana z jakością życia pacjentów. Ma to znaczenie w kontekście leczenia pacjentów z WZJG, u których oprócz uzyskania remisji choroby, kontroli nad jej aktywnością, zmniejszenia liczby powikłań jelitowych i pozajelitowych istotne znaczenie ma poprawa jakości życia chorego.

Klasyfikacja Mayo, stosowana jest zarówno wśród dzieci jak i wśród dorosłych. Oceniane są cztery parametry: częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe oraz ocena lekarza prowadzącego. W każdej z kategorii można przyznać od 0 do 3 punktów.

Tabela 2 Skala aktywności WZJG wg Mayo [13]

Ocenywany parametr	Natężenie/wartość	Punktacja
Częstość oddawania stolca	Prawidłowa liczba wypróżnień dla pacjenta	0
	1-2 wypróżnienia ponad normę	1
	3-4 ponad normę	2
	5 i więcej wypróżnień ponad normę	3
Krwawienie z odbytnicy	Bez krwawienia	0
	Ślad krwi w mniej niż połowie stolców	1
	Krew w większości stolców	2
	Wypróżnienia głównie z krwią	3
Endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego	Prawidłowy	0
	Niewielkie zatarcie siatki nacyniowej i kruchość śluzówki	1
	Brak siatki nacyniowej, nadżerkł, znaczna kruchość śluzówki	2
	Samoistne krwawienie, owrzodzenia	3
Ocena przez lekarza prowadzącego	Stan prawidłowy	0
	Łagodne nasilenie objawów	1

Oceniany parametr	Natężenie/wartość	Punktacja
	Choroba o średniej aktywności	2
	Ciężka postać choroby	3
	SUMA	0-12

Interpretacja wyników wg skali Mayo:

- 0 – remisja choroby;
- 1-4 – łagodna postać choroby;
- 5-8 – choroba o średniej aktywności;
- 9-12 – ciężki rzut WZJG.

Kolejną klasyfikacją dedykowaną populacji dzieci i młodzieży jest klasyfikacja oceniająca aktywność WZJG u dzieci wg *Ryżko i Woynarowskiego*, która jest zmodyfikowaną skalą *Truelove'a-Wittsa* uzupełniona o stan odżywienia dzieci obliczanym wg wskaźnika *Cole'a*. Według tej klasyfikacji za łagodnym przebiegiem WZJG świadczyła liczba punktów 4-5, umiarkowanym 6-9, a ciężkim rzutem – 10 i więcej punktów [13].

Tabela 3 Klasyfikacja aktywności WZJG u dzieci wg *Ryżko i Woynarowskiego* [13]

Objawy	Aktywność WZJG		
	0 pkt	1 pkt	2 pkt
Liczba wypróżnień/dobę	<4	4-6	>6
Krew w stolcu	0	Śladowa lub mała	Duża
Tętno/mín	Prawidłowe	Przyspieszone	Przyspieszone
Temperatura ciała °C	Prawidłowa	≤38 °C	>38 °C
Stężenie hemoglobiny (g/dl)	Prawidłowe	10-12g/dl	<10g/dl
OB. (mm/1 godz)	<10	10-30	>30
Wskaźnik Cole'a (85-90%)	>85%	80-85%	<80%

Proces zapalny obejmuje jelito grube, prawie zawsze dotyczy odbytnicy, może sięgać okrężnicy, nie zajmuje natomiast jelita cienkiego [14]. Biorąc pod uwagę lokalizację zmian i rozległość WZJG u dzieci można wyróżnić (klasyfikacja paryska):

- a) Zapalenie wrzodziejące odbytnicy (ang. *ulcraeactive proctitis*);



- b) WZJG lewostronne - dystalnie do więzadła śledzionowego (ang. *left-side ulcerative colitis -distal to splenic flexure*);
- c) Rozległe - dystalnie do więzadła wątrobowego (ang. *extensive ulcerative colitis - hepatic flexure distally*);
- d) *Pancolitis* - proksymalnie do więzadła wątrobowego (ang. *proximal to hepatic flexure*) [13, 25].

#### 5.5.4. Rozpoznanie różnicowe

Każda postać nieswoistych zapaleń jelit wymaga różnicowania z WZJG. Niektóre objawy mogą występować w innych chorobach np.:

- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- biegunki bakteryjne (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia* i innych drobnoustrojów oraz badania w kierunku *Clostridium difficile*);
- biegunki pasożytniczymi;
- rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego;
- rak odbytnicy lub esicy;
- niedokrwienne zapalenie okrężnicy [62].

Poniżej przedstawiono parametry różnicujące WZJG i ChLC.

Tabela 4 Porównanie występowania objawów chorobowych w ChLC i WZJG. Różnice między WZJG a ChLC [28]

Objawy	WZJG (%)	ChLC (%)
Krew w stolcu	83	43
Biegunka	98	30
Ból brzucha	43	67
Ubytek masy ciała	38	55
Zmęczenie	2	13
Afty w jamie ustnej	13	5

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można zauważyć, że istnieją duże różnice w częstości występowania objawów chorobowych w zależności od jednostki chorobowej.

W praktyce najważniejsze jest różnicowanie z infekcyjnym zapaleniem jelita grubego [9].

### 5.5.5. Obraz kliniczny

Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami WZJG są biegunka z domieszką śluzu i krwi w kale. Mogą pojawiać się również kurczowe bóle brzucha oraz uczucie parcia na stolec spowodowane zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego. Liczba wypróżnień może przekraczać nawet 20 na dobę. Obecność świeżej krwi w kale stwierdza się u 90% przypadków. Dodatkowo występuje osłabienie i utrata masy ciała. W najcięższych rzutach pojawiają się objawy odwodnienia, tachykardia, obrzęki, rozlana lub miejscowa bolesność uciskowa brzucha, gorączka [17].

Do najczęściej występujących powikłań ze strony układu pokarmowego należą:

- pseudopolipowatość – stwierdzana u ok. 13% chorych i świadczy o poważnym uszkodzeniu błony śluzowej;
- ostre rozdęcie okrężnicy (*megacolon toxicum*) – groźne powikłanie WZJG. Występuje u niewielu chorych, przede wszystkim w ciężkich rzutach choroby, gdy stanem zapalnym zajęte jest całe lub prawie całe jelito grube;
- objawy wątrobowe – dotyczą około 7% osób z WZJG, to powikłania na ogół o łagodnym przebiegu.

Prócz powikłań ze strony układu pokarmowego obserwowane są powikłania pozajelitowe. Związane zwykle z zaostrzeniami choroby. Wyróżniamy wśród nich: objawy stawowe – bóle, obrzęki, osteoporoza i osteopenia, objawy oczne (zapalenie tęczówki), objawy hematologiczne (anemia), zahamowanie wzrostu i niedowaga, objawy skórne (rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy), kamica nerkowa, objawy ze strony układu oddechowego [17].

## 5.6. Leczenie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego należy do chorób przewlekłych, których nie można całkowicie wyleczyć. Celem leczenia jest opanowanie stanu zapalnego, uzupełnienie niedoborów pokarmowych, złagodzenie objawów. U dzieci w procesie leczenia ważna jest kontrola wzrostu i procesu dojrzewania płciowego.

Stosuje się też leczenie podtrzymujące, którego celem jest zapobieganie nawrotom choroby, czyli podtrzymanie remisji.

W leczeniu wykorzystuje się środki farmakologiczne, leczenie żywieniowe, a także leczenie operacyjne [17].

W ostrym ciężkim zapaleniu jelita grubego u dzieci i młodzieży zalecane jest leczenie dożylne w ramach hospitalizacji, monitorowanie podstawowych

parametrów życiowych, RTG przeglądowe jamy brzusznej i konsultacja chirurgiczna [12].

### 5.6.1. Leczenie farmakologiczne

Sposób leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zależy od ciężkości jego przebiegu oraz rozległości zmian w jelicie grubym. Wśród leków należy wymienić aminosalicylany, glikokortykosteroidy, leki immunomodulujące oraz antybiotyki. W ostatniej dekadzie do leczenia ChLC i WZJG u dorosłych dzieci wprowadzone zostały leki biologiczne [6].

1. Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego – podstawowymi lekami w tej grupie są leki zawierające sulfalazynę i mesalazynę. Wykazują działanie bakteriostatyczne, przeciwzapalne i immunosupresyjne poprzez hamowanie syntezy leukotrientów, prostalandyn, PAF i cytokin. Hamują także migrację komórek i wytwarzanie immunoglobulin przez limfocyty B. Wpływają na upośledzenie adhezji i funkcji neutrofilii i makrofagów oraz na zmiatanie wolnych rodników tlenowych [29].
2. Glikokortykosteroidy – główne działanie lecznicze glikokortykosteroidów polega na wykorzystaniu ich właściwości przeciwzapalnych, czyli hamowanie uwalniania mediatorów zapalenia i histaminy, migracji leukocytów i fibroblastów oraz na zmniejszenie syntezy limfokin przez hamowanie aktywności limfocytów T. Zastosowanie glikokortykosteroidów znacznie ograniczają ich liczne działania uboczne.  
  
Do tej grupy należą takie środki jak: prednizon, metyloprednizolon, prednizolon, budesonid [29].
3. Leki immunomodulujące – stosowane u pacjentów źle tolerujących sterydoterapie lub sterydodpornych. Tiopuryny: azatiopryna (AZA) lub 6-merkaptopuryna (6-MP) są wskazane w podtrzymaniu remisji u dzieci. Leki te nie są skuteczne w leczeniu ostrego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [29].
4. Leczenie biologiczne – przeciwciała, receptory, inhibitory lub fragmenty kwasów nukleinowych obniżające stężenie czynników prozapalnych w organizmie, a także przeciwzapalne cytokiny modulujące reakcje odpornościową organizmu [17].

### 5.6.2. Leczenie operacyjne

U chorych u których mimo zastosowania optymalnej terapii, proces zapalny toczy się nadal należy rozważyć leczenie chirurgiczne. W przypadku WZJG zabieg chirurgiczny polega na usunięciu całego lub części jelita grubego –

zabieg kolektomii. Prowadzi to nie tylko do zlikwidowania stanu zapalnego jelita, ale także do ustąpienia prawie wszystkich pozajelitowych objawów choroby [17].

Szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 7.2.

## 5.7. Monitorowanie

Monitorowanie WZJG polega na wykonywaniu badań rutynowych takich jak morfologia krwi obwodowej, OB, CRP, stężenia elektrolitów i frakcji białkowych. Należy okresowo oznaczać aktywność fosfatazy zasadowej i GGTP oraz stężenie bilirubiny w surowicy w celu wykrywania powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych, przebiegających z cholestazą.

Wskazany jest też nadzór onkologiczny – wykonywanie kolonoskopii [17].

## 5.8. Rokowanie

Ostre napady choroby są wciąż stanami potencjalnie zagrażającymi życiu. WZJG prowadzi często do zaburzeń psychospołecznych i obniża jakość życia. Leczenie podtrzymujące zapobiega nawrotom choroby [18].

Rokowanie co do długości życia jest dobre, mimo to WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu [22].

## 5.9. Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania aktualnych wytycznych klinicznych leczenia pacjentów pediatrycznych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przeprowadzono wyszukiwanie literatury naukowej. Nie zidentyfikowano polskich wytycznych klinicznych leczenia WZJG u dzieci. Odnaleziono zagraniczne opracowania (NICE, ECCO i ESPGHAN, BSPGHAN) opisujące standardy leczenia WZJG u dzieci z WZJG.

Szczegółowe informacje na temat poziomów rekomendacji (dowodów) i siły dowodów dla wytycznych ECCO i ESPGHAN oraz BSPGHAN zamieszczono w załączniku w rozdziale 12.2.

W opisie wytycznych szczególną uwagę zwrócono na leczenie pacjentów pediatrycznych z ciężką czynną postacią WZJG, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym dla infliksymabu.

### 5.9.1. Wytyczne polskie

Nie zidentyfikowano opracowań będących wytycznymi klinicznymi leczenia WZJG u dzieci. Zidentyfikowane Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [31]. Przeanalizowano je pod kątem zaleceń dla populacji pediatrycznej, jednak nie odnaleziono zaleceń terapeutycznych dla tej grupy wiekowej.

### 5.9.2. Wytyczne zagraniczne

#### 5.9.2.1. Wytyczne NICE

Zidentyfikowano następujące opracowania NICE w leczeniu WZJG: TA 163 (2008) [32], CG 166 (2013) [33] oraz TA 329 (2015) [34] (uwzględniające opracowania TA 140 (2008) [35], TA 262 (2012) [36]). Należy jednak podkreślić, że zalecenia dla wnioskowanej populacji pediatrycznej odnaleziono jedynie w analizach: CG 166 (2013) [33] i TA 329 (2015) [34]. Poniżej przedstawiono wnioski płynące z tych opracowań.

#### NICE *Clinical Guideline* 166 (CG 2013) [33]

W najnowszych wytycznych klinicznych NICE 2013 (CG 166) przedstawiono rekomendację dotyczące schematu postępowania terapeutycznego w populacji pacjentów dorosłych ( $\geq 18$  roku życia), dzieci ( $\leq 11$  roku życia) oraz młodzieży (12-17 lat) w leczeniu wrzodziejącego jelita grubego. Poniżej przedstawiono rekomendacje specyficzne dla populacji pediatrycznej oraz zalecenia ogólne dla populacji dorosłych i dzieci w przypadku braku zaleceń ukierunkowanych tylko dla dzieci.

W indukcji remisji w pierwszej linii leczenia u pacjentów z pierwszym łagodnym do umiarkowanym zaostrzeniem zapalenia wrzodziejącego odbytnicy i zapalenia odbytnicy i esicy rekomendowaną opcję stanowią: miejscowe aminosalicylany. Można rozważyć dodanie tych samych preparatów w formie doustnej. U pacjentów nietolerujących aminosalicylanów lub mających do nich przeciwwskazania należy rozważyć terapię miejscowymi kortykosteroidami lub doustnym prednizolonem. W indukcji remisji u pacjentów z podostrym zapaleniem odbytnicy lub zapaleniem odbytnicy i esicy należy rozważyć doustny prednizolon (rekomendacja dla populacji ogółem).

W indukcji remisji u dzieci i młodzieży z pierwszym łagodnym do umiarkowanym zaostrzeniem lewostronnej lub rozległej postaci WZJG rekomendowaną opcję

terapeutyczną stanowią: doustne aminosalicylany. Należy rozważyć ich podawanie z aminosalicylanami podawanymi miejscowo lub doustnym beklometazonem.

Brak poprawy w ciągu 4 tyg. od momentu rozpoczęcia leczenia aminosalicylanami jest wskazaniem do rozpoczęcia drugiej linii leczenia - doustny prednizolon, należy zakończyć terapię beklometazonem. Trzecią linię leczenia obejmuje dodanie takrolimusu (p.o.), jeżeli u pacjentów po 2-4 tyg. leczenia nie wystąpiła odpowiedź na leczenie doustnym prednizolonem (rekomenacja dla populacji ogółem).

W ciężkiej postaci WZJG pierwszą linię leczenia w indukcji remisji stanowią sterydy podawane dożylnie i oceniana jest zasadność przeprowadzenia zabiegu kolektomii. W drugiej linii do leczenia dołączana jest cyklosporyna dożylnie lub przeprowadzany jest zabieg kolektomii u pacjentów, u których wystąpił brak odpowiedzi na leczenie w ciągu 72h od momentu przyjęcia pierwszej dawki kortykosteroidów dożylnych lub nastąpiło u nich pogorszenie objawów pomimo leczenie kortykosteroidami. U pacjentów, u których leczenie cyklosporyną jest przeciwwskazane lub niewskazane z klinicznego punktu widzenia, infliksymab stanowi rekomendowaną opcję w ciężkim zaostrzeniu (rekomenacja dla populacji ogółem).

W leczeniu podtrzymującym u pacjentów z podoстрыm zapaleniem odbytnicy lub zapaleniem odbytnicy i esicy należy rozważyć miejscowe i/lub doustne salicylany (rekomenacja dla populacji ogółem).

W leczeniu podtrzymującym u dzieci i młodzieży z pierwszym łagodnym do umiarkowanym zaostrzeniem lewostronnej lub rozległej postaci WZJG rekomendowaną opcję terapeutyczną stanowią aminosalicylany miejscowe i/lub doustne.

Niezależnie od postaci choroby w leczeniu podtrzymującym należy rozważyć podanie doustnej azatiopryny lub merkaptopuryny u pacjentów, u których wystąpiły  $\geq 2$  zaostrzenia w ciągu 12 msc wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami lub jeśli leczenie podtrzymujące aminosalicylanami jest nieskuteczne (rekomenacja dla populacji ogółem). Natomiast w podtrzymaniu remisji po wystąpieniu pojedynczego epizodu zaostrzenia WZJG należy rozważyć doustną azatioprynę lub merkaptopurynę. Należy rozważyć aminosalicylany u pacjentów z przeciwwskazaniem lub nietolerancją tiopuryn (rekomenacja dla populacji ogółem).

Tabela 5 Podsumowanie schematu leczenia WZJG u dzieci wg wytycznych NICE [33]

Linia leczenia	Wytyczne kliniczne NICE
<b>Indukcja remisji w ostrym ciężkim rzucie WZJG</b>	
1 linia leczenia	Dożylna kortykosteroidy
2 linia leczenia	Dożylna cyklosporyna, infliksymab* lub kolektomia.
3 linia leczenia	Kolektomia
<b>Indukcja remisji w łagodnym – umiarkowanym rzucie WZJG</b>	
1 linia leczenia	Doustne i/lub miejscowe aminosalicylany, +/- doustny beklometazon w połączeniu z miejscowymi aminosalicylanami
2 linia leczenia	Doustny prednizolon
3 linia leczenia	Doustny takrolimus
<b>Leczenie podtrzymujące</b>	
1 linia leczenia	Doustne i/lub miejscowe aminosalicylany (zalecana terapia skojarzona, preparaty miejscowe zalecane w zapaleniu odbytnicy) w łagodnej do umiarkowanej postaci WZJG
2 linia leczenia	Tiopuryny (po wystąpieniu jednego ostrego ciężkiego rzutu lub > 2 zaostrzeń choroby/rok, lub przewlekłe WZJG pomimo terapii aminosalicylanami.
3 linia leczenia	Kolektomia

\*Wytyczne NICE CG 166 (2013) nie uwzględniają infliksymabu, był on przedmiotem analizy w opracowaniu TA 163 (2008) (analiza ta dotyczy populacji pacjentów dorosłych z WZJG). Poniżej przedstawiono opis najaktualniejszych wytycznych NICE (TA 329) uwzględniających infliksymab.

#### NICE *Technology Appraisal Guidance* (TA 329) [34]

Zgodnie z opracowaniem NICE TA 329 spośród ocenianych opcji terapeutycznych (infliksymab, adalimumab, golimumab) w leczeniu WZJG, infliksymab stanowi jedyną rekomendowaną opcję terapeutyczną u dzieci z ciężką czynną postacią WZJG 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. W wydanej rekomendacji powołano się na badanie Hyams 2012 [37] do którego zostali włączeni pacjenci z umiarkowaną i ciężką czynną postacią WZJG.

### 5.9.2.2. Wytyczne ECCO i ESPGHAN

#### 5.9.2.2.1. Pacjenci leczeni ambulatoryjnie [30]

W 2012 roku grupa ekspertów ECCO (ang. *European Crohn's and Colitis Organization*) oraz ESPGHAN (ang. *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) opracowała wytyczne leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci w ramach opieki ambulatoryjnej. W przypadku braku wystarczających dowodów naukowych formułowano „*practice point*” tj. zalecenia wynikające z powszechnej praktyki lekarskiej.

Wytyczne opisują szczegółowo poszczególne grupy leków stosowane w leczeniu WZJG u dzieci.

#### Preparaty 5-ASA - doustne i miejscowe

1. Doustne preparaty 5-ASA są rekomendowane jako pierwsza linia leczenia w łagodnej i umiarkowanej postaci WZJG oraz w podtrzymaniu remisji (siła zalecenia 2b, B).
2. Monoterapia z zastosowaniem miejscowych preparatów 5-ASA wykazuje skuteczność, u niektórych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zapaleniem odbytnicy (siła zalecenia 2b, B).
3. Łączna terapia preparatami doustnymi i miejscowymi 5-ASA jest skuteczniejsza niż wyłącznie sama terapia doustna. W związku z tym wlewki doodbytnicze z 5-ASA (lub GKS w przypadku nietolerancji 5-ASA) należy stosować w celu indukcji remisji jednocześnie z preparatami doustnymi, nawet w rozległej postaci choroby (siła zalecenia 5, D).
4. Terapia preparatami 5-ASA stosowanymi doodbytniczo stanowi skuteczniejszą opcję terapeutyczną w porównaniu z GKS podawanymi doodbytniczo (siła zalecenia 2B, B).

Nie istnieją dowody naukowe wskazujące na przewagę sulfasalazyny (40-70 mg/kg/2 dawki na dobę; maksymalna dawka 4 g/dzień) nad mesalazyną (60-80 mg/kg/2 dawki na dobę; maksymalna dawka 4,8 g/dzień) pod kątem skuteczności klinicznej. Sulfasalazyna znajduje zastosowanie w leczeniu WZJG z zajęciem stawów. Terapia sulfosalazyną wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych. W celu ograniczenia skutków ubocznych dopuszcza się zwiększanie dawek przez 7-14 dni aż do osiągnięcia maksymalnej dawki. Brak odpowiedzi na leczenie mesalazyną w ciągu 14 dni stanowi wskazanie do modyfikacji terapii - doustne GKS lub do dołączenia miejscowej postaci 5-ASA („*practice point*”).

#### Doustne glikokortykosteroidy



1. Doustne preparaty glikokortykosteroidów (prednizon, prednizolon) są skuteczne w indukcji remisji WZJG u dzieci (siła zalecenia 2a, C), ale nie w jej podtrzymaniu (siła zalecenia 5, D).
2. Doustne GKS są zalecane w umiarkowanej postaci WZJG z objawami ogólnymi, w ciężkiej postaci bez objawów układowych oraz w przypadku braku odpowiedzi na leczenie preparatami 5-ASA. U większości dzieci z ciężką postacią choroby powinny zostać podane glikokortykosteroidy dożyłne (siła zalecenia 5, D).
3. U większości dzieci dawka prednizonu/prednizolonu wynosi 1 mg/kg mc. (maksymalna dawka 40 mg) (siła zalecenia 2a, B).
4. Należy unikać glikokortykosteroidów u dzieci ze steroidozależną postacią WZJG (ang. *steroid-sparing effect*) (siła zalecenia 4, C).

Steroidooporna postać WZJG występuje, gdy nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie w ciągu 7–14 dni, zaś steroidozależna, gdy można osiągnąć remisję, ale w trakcie zmniejszania dawek lub w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu leczenia objawy powracają.

#### Antybiotyki i probiotyki

1. Nie ma wystarczających dowodów uzasadniających stosowanie antybiotyków lub probiotyków w celu uzyskania lub podtrzymania remisji u pacjentów z WZJG leczonych ambulatoryjnie (siła zalecenia 5, D).
2. Stosowanie probiotyków należy rozważyć u pacjentów z łagodną postacią WZJG i nietolerancją 5-ASA oraz jako terapię adjuwantową u dzieci z przewlekłą, czynną postacią choroby utrzymującą się mimo standardowego leczenia (siła zalecenia 1b, B).

#### Leki immunomodulujące

1. Tiopuryny (azatiopryna lub merkaptopuryna) są wskazane w podtrzymaniu remisji u dzieci z nietolerancją 5-ASA, z częstymi zaostrzeniami (2–3 epizody/rok) lub z postacią steroidozależną mimo stosowania maksymalnych dawek 5-ASA (siła zalecenia 3b, C). Tiopuryny są nieskuteczne w indukcji remisji (siła zalecenia 3b, C).
2. Tiopuryny stanowią rekomendowaną opcję terapeutyczną w ciężkiej postaci WZJG w celu podtrzymania remisji uzyskanej w trakcie leczenia glikokortykosteroidami, gdyż prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby jest wysokie (siła zalecenia 4, C); preparaty 5-ASA można stosować w monoterapii podtrzymującej u pacjentów z ciężką postacią WZJG odpowiadających szybko na leczenie glikokortykosteroidami (siła zalecenia 5, D).

3. Cyklosporyna lub takrolimus są stosowane w leczeniu WZJG o ciężkim przebiegu jednak po 4 miesiącach leczenia należy zmienić je na tiopuryny (siła zalecenia 4, C).
4. Dostępne dowody naukowe są niewystarczające do potwierdzenia skuteczności metotreksatu w leczeniu WZJG (siła zalecenia 5, D).

Uzyskanie efektu leczenia tiopurynami może wystąpić po 10 do 14 tygodniach leczenia. Dawka może być zwiększana do 2,5 mg/kg dla azatiopryny i 1-1,5 mg/kg dla merkaptopuryny w pojedynczych dawkach („*practice point*”).

#### Leczenie biologiczne

1. Leczenie infliksymabem należy rozważyć u dzieci z przewlekłą aktywną lub steroidozależną postacią WZJG, nieodpowiadających na 5-ASA lub tiopuryny (siła zalecenia 1b, B).
2. Leczenie infliksymabem można rozważyć u pacjentów ze steroidooporną postacią WZJG. Jeżeli infliksymab włączono w trakcie ciężkiego przebiegu WZJG u pacjenta odpowiadającego na leczenie tiopurynami, można go następnie traktować, jako „pomost” do podtrzymującego leczenia tiopurynami. W tym przypadku terapię infliksymabem można przerwać po 4–8 miesiącach (siła zalecenia 4, C).
3. Adalimumab można tylko stosować u dzieci, które nie odpowiadają na leczenie infliksymabem lub wykazują nietolerancję (siła zalecenia 4, C).

Infliksymab stanowi główną opcję terapeutyczną w populacji pediatrycznej stosuje się w indukcji w dawce 5 mg/kg mc. (3 dawki, >6 tyg.), a następnie w celu podtrzymania remisji w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni („*practice point*”).

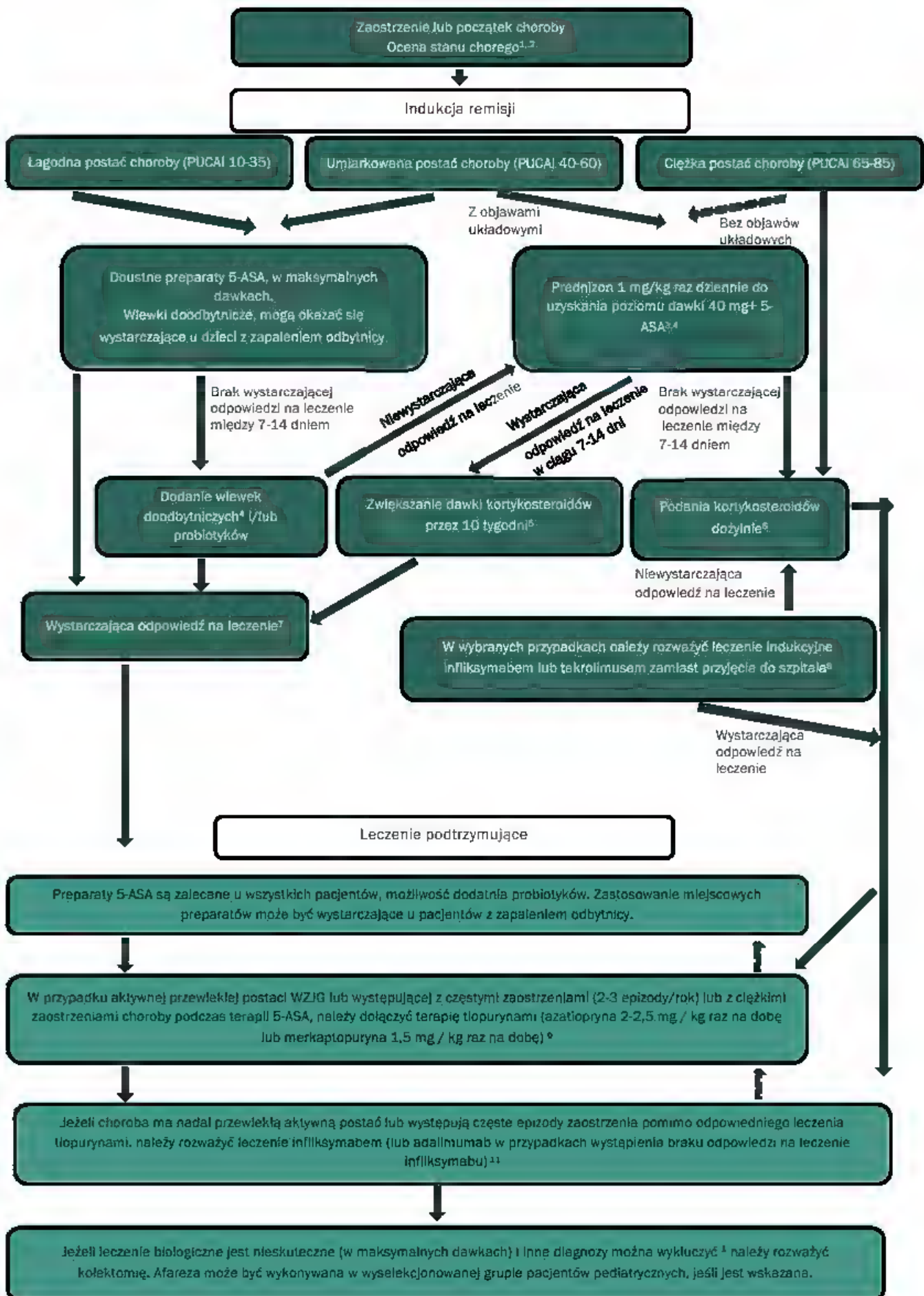
#### Leczenie chirurgiczne dzieci z WZJG

1. Zabieg kolektomii może być wskazany u dzieci z aktywną lub steroidozależną postacią WZJG, pomimo leczenia 5-ASA w maksymalnych dawkach, tiopurynami i anty-TNF oraz u pacjentów ze zmianami dysplastycznymi jelita grubego (siła zalecenia 5, D).
2. U dzieci z WZJG preferuje się wytworzenie zbiornika jelitowego krętniczo-odbytniczego. (siła zalecenia 2b, B).
3. U dzieci można bezpiecznie wykonywać zabieg laparoskopowy, ponieważ jest on obarczony niewielkim ryzykiem powikłań i daje dobre efekty kosmetyczne (siła zalecenia 2b, B).

### Zapalenie zbiornika jelitowego

1. W przypadku podejrzenia wystąpienia po raz pierwszy zapalenia zbiornika jelitowego, powinna zostać przeprowadzona endoskopia błony śluzowej w celu potwierdzenia diagnozy (siła zalecenia 3b, C).
2. Terapię pierwszego rzutu powinny stanowić antybiotyki, podawane przez 14 dni; ciprofloksacyna wydaje się być bardziej skuteczna w porównaniu do metronidazolu (siła zalecenia 5, C). W przypadku utrzymywania się zapalenia, należy podać terapię skojarzoną metronidazol z ciprofloksacyną lub terapię doustnym budezonidem (siła zalecenia 5, C).
3. Probiotyki należy zastosować w celu podtrzymania indukcji remisji w przypadku nawracającego zapalenia zbiornika jelitowego (siła zalecenia 5, C).
4. Miejscowa mesalazyna stanowi skuteczną opcję w leczeniu zapalenia pozostawionego mankietu błony śluzowej odbytnicy (siła zalecenia 5, D).

Na diagramie poniżej przedstawiono schemat leczenia WZJG u pacjentów pediatrycznych.



### Rysunek 1 Schemat leczenia WZJG w populacji pediatrycznej [30]

<sup>1</sup> W aktywnej postaci choroby, należy wykluczyć: infekcyjne zapalenie jelita grubego (w tym wirusa cytomegalii i *C. difficile*), zapalenie okrężnicy związane z przyjmowaniem 5-ASA, nietolerancja laktozy, zespół jelita drażliwego, niewłaściwą diagnozę, chorobę trzewną i podobne. <sup>2</sup> W przeciwieństwie do dorosłych, endoskopowa ocena błony śluzowej odbytnicy jest postrzegana, jako bardziej inwazyjna w rutynowej ocenie aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie u dzieci. W związku z tym powinny one być oparte na nieinwazyjnych pośrednich wskaźnikach oceny aktywności choroby. <sup>3</sup> Preparaty 5-ASA są podawane w dawkach od 60 do 80 mg/kg/dzień, do 4,8 g na dobę. W praktyce klinicznej wyższe dawki do 100 mg/kg często są skuteczne, lecz nie istnieją dowody naukowe potwierdzające ich zastosowanie. Najnowsze dane sugerują, że u pacjentów dorosłych przyjmowanie raz dziennie 3 g 5-ASA jest, co najmniej tak samo skuteczne, jak dwa razy na dobę. <sup>4</sup> Miejscowe preparaty 5-ASA w postaci wlewek doodbytniczych (25 mg/kg do 1 g) są bardziej skuteczne od wlewek steroidowych. Wlewki powinny być podawane w pozycji na lewym boku. Płynne wlewki są gorzej tolerowane niż pianki i czopki, lecz działają na większym obszarze jelita grubego. <sup>5</sup> W przypadku braku poprawy (PUCAI spadek <20 punktów) po 7 do 10 dni lub zwiększenie PUCAI >20 punktów w dowolnym czasie, należy rozważyć podanie sterydów dożylnych lub leczenie ambulatoryjne z wykorzystaniem terapii inhibitorami TNF lub takrolimusem (rzadziej). Steroidozależność występuje, gdy u dzieci występuje remisja choroby, ale doświadczają oni nawrotów objawów, gdy dawka jest obniżona lub w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu leczenia objawy wracają, lub jeśli terapia sterydami nie może być zakończona w ciągu 14 do 16 tygodni. Leczenie podtrzymujące powinno być następnie stopniowo zwiększane. <sup>6</sup> Turner et al [38] <sup>7</sup> Odpowiedź na leczenie definiuje się, jako spadek w skali PUCAI, o co najmniej 20 punktów; jednak celem terapii indukcyjnej jest całkowita remisja kliniczna (PUCAI <10). <sup>8</sup> Na przykład wcześniejsza nietolerancja lub oporności na sterydy, lub gdy INF jest wskazany do leczenia podtrzymującego po niepowodzeniu tiopuryny. <sup>9</sup> Ocena metylotransferazy tiopuryny (genotypowanie lub aktywność enzymatyczna) na początku badania, a poziom 6-TG i 6-MMP po 2 do 3 miesiącach, może pomóc w optymalizacji doboru dawki tiopuryn. <sup>10</sup> Jeśli INF jest stosowany u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej tiopuryn, to tiopuryny mogą zostać dołączone do terapii INF. Należy przerwać leczenie INF po 4 do 8 miesięcy, jeżeli całkowita remisja została osiągnięta. Wzmocnienie terapii preparatami 5-ASA może być uzasadnione w niektórych przypadkach, gdy nie wystąpiła wcześniej utrata odpowiedzi na leczenie preparatami 5-ASA i po okresie utrzymywania się trwałej remisji. <sup>11</sup> Nie istnieją dowody naukowe na poparcie dodania tiopuryn do infliksymabu u dzieci u których wystąpiła utrata odpowiedzi na leczenie tiopurynami [37].

#### 5.9.2.2.2. Pacjenci hospitalizowani - ostra ciężka postać [38]

W 2011 zostały opracowane konsensusy grupy ekspertów ECCO (ang. *European Crohn's and Colitis Organization*) oraz grupy pediatrycznej ESPGHAN (ang. *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) dotyczący m.in. sposobu leczenia ostrego ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. Przedstawiony algorytm leczenia dotyczył pacjentów pediatrycznych sklasyfikowanych wg skali aktywności choroby PUCAI (ang. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*). W przypadku braku wystarczających dowodów naukowych sformułowano „*practice point*” tj. zalecenia wynikające z powszechnej praktyki lekarskiej.

Zgodnie z algorytmem postępowania terapeutycznego u pacjentów pediatrycznych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu WZJG w pierwszych dniach leczenia należy określić aktywność choroby na podstawie liczby punktów w skali PUCAI oraz dokonać analizy wyników badań podstawowych oraz badań laboratoryjnych.

#### Leczenie początkowe

Zgodnie z propozycją postępowania terapeutycznego przedstawioną w omawianym konsensusie, leczenie dożylnym metronidazolem w dawce 1 do 1,5 mg/kg/dzień (maksymalna dawka 60 mg podawana jednorazowo lub w dwóch podzielonych dawkach) jest zalecane w przypadku uzyskanej punktacji

w skali PUCAI w przedziale od 40 do 85 pkt (siła zalecenia B). U pacjentów należy także rozważyć konsultację chirurgiczną.

Metylprednizol stanowi preferowaną opcję terapeutyczną nad hydrokortyzonem z uwagi na mniejsze działanie mineralokortykoidów. Istnieją jedynie ograniczone dowody naukowe dotyczące podawania sterydów doodbytniczo u dzieci w ramach terapii adjuwantowej. Jeżeli wlewy doodbytnicze są tolerowane przez dziecko, mogą być wykonywane („*practis point*”).

W przypadku podejrzenia zakażenia *Clostridium difficile* toksyną A i B należy podać antybiotyk (wankomycyna *p.o.* powinna stanowić terapię I rzutu, w przypadku braku jej tolerancji należy rozważyć podanie metronidazolu *i.v.*). Antybiotykoterapię u dzieci z ostrym ciężkim rzutem WZJG należy także rozważyć w przypadku wystąpienia toksycznego rozszerzenia okrężnicy (siła zalecenia D).

Wytyczne wskazują na brak konkretnych dowodów na poparcie stosowania profilaktycznego heparyny w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowatorowym u dzieci z ostrym ciężkim WZJG (siła dowodów D).

Przerywanie terapii preparatami 5-ASA (*p.o.*, *p.r.*) u dzieci z ostrym ciężkim WZJG jest zalecane przy przyjęciu do szpitala. U dzieci, które nie stosowały wcześniej preparatów 5-ASA, ich wprowadzenie powinno zostać opóźnione do momentu uzyskania poprawy z leczenia (siła dowodów D).

Zalecana jest kontynuacja regularnej diety, jeśli jednak nie jest tolerowana, należy rozważyć żywienie dojelitowe lub pozajelitowe. Należy unikać żywienia doustnego, jeżeli operacja jest nieunikniona i w przypadku toksycznego rozdęcia okrężnicy (siła zalecenia C).

Dzieci z ostrym lub narastającym bólem brzucha powinny być badane w kierunku perforacji jelit i toksycznego rozdęcia okrężnicy. Rutynowe stosowanie środków odurzających lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) nie jest zalecane (siła zalecenia D).

U dzieci z aktywnością choroby wg skali PUCAI >45 w 3. dniu leczenia sterydami rozważa się wprowadzenie drugiej linii leczenia (cyklosporynę, takrolimus, infliksymab).

W przypadku uzyskania punktacji w skali PUCAI >65 w 5. dniu leczenia kortykosteroidami, należy wprowadzić drugą linię leczenia.

Terapia kortykosteroidami może być kontynuowana przez kolejne 2. – 5. dni u dzieci z PUCAI ≤60 i ≥35 punktów w 5. dniu leczenia, przed podjęciem decyzji o wprowadzeniu terapii drugiego rzutu.

Pacjenci z PUCAI <35 punktów w 5. dniu leczenia, raczej nie wymagają wprowadzenia drugiej linii (siła zalecenia B).

## Terapia ratunkowa

Podejmując decyzję o wprowadzenia drugiej linii leczenia zawsze należy rozważyć konsultację chirurgiczną. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami i.v., rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) lub infliksymabu (siła zalecenia C).

1. U pacjentów, u których odnotowano wcześniej brak odpowiedzi na leczenie tiopurynami, preferowaną opcją terapeutyczną jest infliksymab, gdyż może być stosowany w leczeniu podtrzymującym w przeciwieństwie do cyklosporyny i takrolimusu, które standardowo są podawane przez 3 do 4 miesiące, do momentu powrotu do terapii tiopurynami. Infliksymab może stanowić także preferowaną opcję terapeutyczną u pacjentów z hypomagnezemią, hypocholesterolemią, hiperglikemią, azotemią, nadciśnieniem, zaburzeniami neurologicznymi, związanymi ze zwiększeniem toksyczności inhibitorów kalcyneuryny („*practice point*”).
2. U pacjentów pediatrycznych nietolerujących terapii kortykosteroidami, którzy mają kolejny ostry ciężki rzut WZIG, należy, jako terapię początkową podać inhibitory kalcyneuryny lub infliksymab, z wykluczeniem kortykosteroidów („*practice point*”).
3. Parametrami, które mogą zostać użyte do oceny wystąpienia odpowiedzi na leczenie w krótkim czasie są w przypadku:
  - a. inhibitorów kalcyneuryny – poprawa w skali PUCAI (20 punktów) w ciągu 5-7 dni;
  - b. infliksymab – brak pogorszenia w skali PUCAI w 7 dniu terapii oraz poprawa w skali PUCAI (20 punktów) w ciągu 2 tygodni od momentu pierwszej infuzji („*practice point*”).

Poniższa tabela prezentuje schemat postępowania ratunkowego wśród pacjentów pediatrycznych opornych na leczenie kortykosteroidami.

Nie jest wskazana terapia sekwencyjna tj. inhibitory kalcyneuryny po infliksymacie, lub na odwrót (siła zalecenia C).

Tabela 6 Postępowanie ratunkowe (druga linia leczenia) przy braku skuteczności kortykosteroidoterapii u dzieci z WZJG [38]

	Cyklosporyna	Takrolimus	Infliksymab
Dawkowanie początkowe	2 mg/kg/dobę w infuzji dożylniej, po uzyskaniu remisji doustnie 5-8 mg/kg/dobę w 2 dawkach; zakończenie leczenia po 2-4 msc	0,1 mg/kg/dobę doustnie w 2 dawkach; zakończenie leczenia po 3-4 msc	5 mg/kg przez 2-4 godzin; następne infuzje po 2 i 6 tyg. od dawki wyjściowej; niektóre ośrodki podają dawkę większą 10 mg/kg albo powtarzają infuzję po 7-10 dniach <sup>1</sup>
Badanie stężenia we krwi	Stężenie wyjściowe 150-300 ng/ml i 100-200 ng/ml po osiągnięciu remisji	Początkowym celem jest osiągnięcie stężenia wyjściowego 10-15 ng/ml i 5-10 ng/ml po osiągnięciu remisji	Nie ma wskazania
Ocena przed leczeniem	Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie kreatyniny, glukozy, elektrolitów, testy wątrobowe, badanie i leczenie hipermagnezemii i hipercholesterolemii (w celu zmniejszenia ryzyka neurotoksyczności zwłaszcza cyklosporyny)		Ujemny wynik w kierunku gruźlicy i zdjęcie klatki piersiowej, należy rozważyć badanie serologiczne w kierunku ospy wietrznej, WZW B i C
Główne objawy toksyczności	Nadciśnienie <sup>2</sup> , hiperglikemia, hipermagnezemia, obniżona odporność, azotemia <sup>3</sup> (zależna od dawki), drgawki <sup>4</sup> (uzależnione od dawki i występowania hipercholesterolemii), hirsutyzm (większe nasilenie podczas stosowania cyklosporyny), drżenie (większe nasilenie podczas stosowania takrolimusu) Erytromycyna, ketokonazol, sok grejpfrutowy podnoszą stężenie cyklosporyny i takrolimusu we krwi.		Odczyn po infuzji, wzrost zakażeń, rzadziej zakażeń oportunistycznych
Monitorowanie toksyczności	Monitorowanie toksyczności co drugi dzień w okresie indukcji, co tydzień w pierwszym miesiącu, następnie co miesiąc <sup>5</sup> : stężenie leku (po 3 dawce), kreatynina, glukoza, elektrolity, (włączając magnez), poziom lipidów, ciśnienie krwi i objawy neurologiczne		W czasie infuzji należy sprawdzić ciśnienie tętnicze, tętno, objawy niepożądane

<sup>1</sup>Terapia podtrzymująca może być stosowana co 8 tygodni po uzyskaniu indukcji remisji, jeśli jest klinicznie uzasadniona.

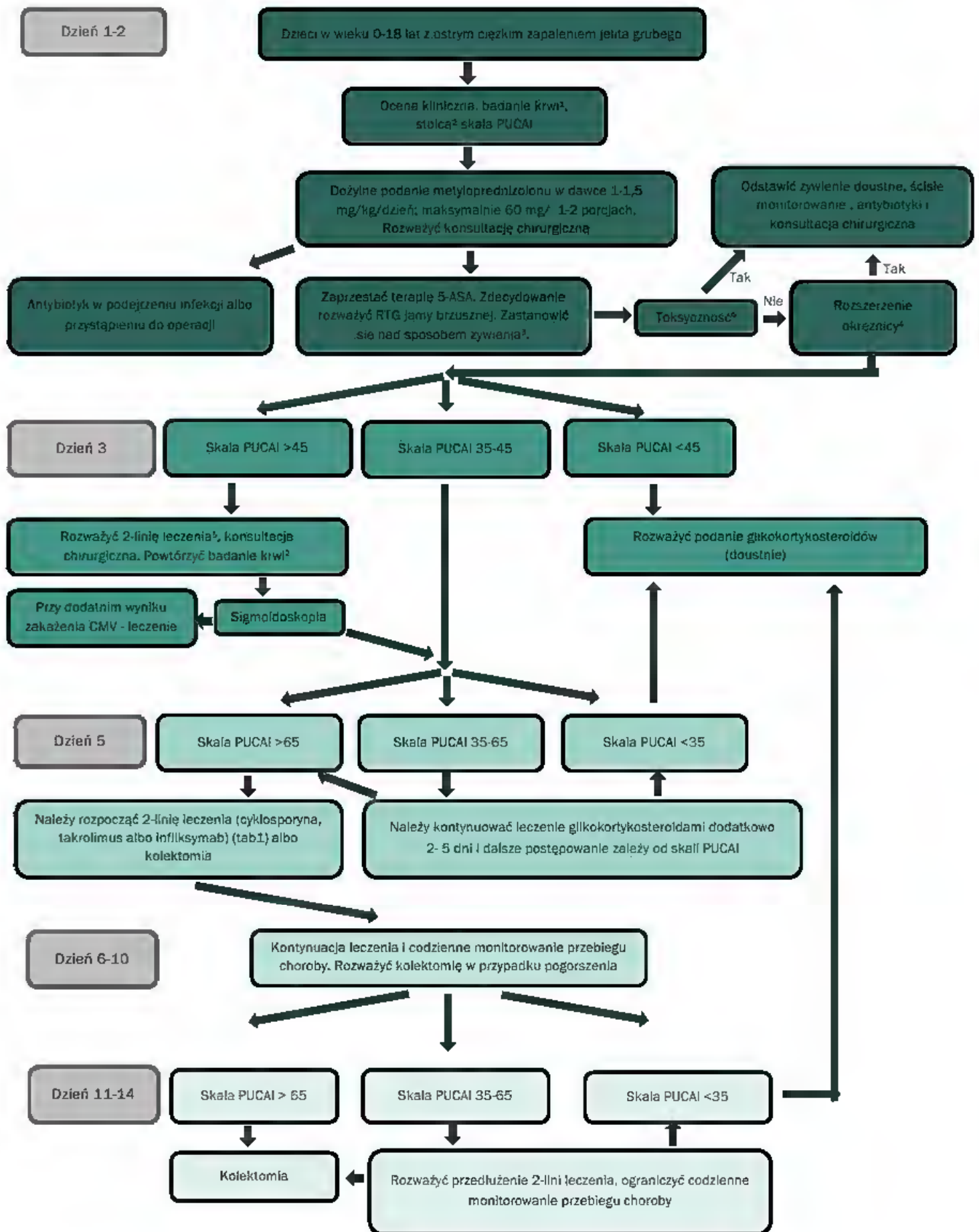
<sup>2</sup>Nadciśnienie występuje u około 40% pacjentów i zazwyczaj odpowiada na leczenie blokerami kanałów wapniowych (mogą podnosić stężenie cyklosporyny)

<sup>3</sup>Stężenie kreatyniny w surowicy >1,4 mg/dl lub co najmniej o 33% względem wartości wyjściowych (zazwyczaj pacjenci odpowiadają na dostosowanie dawki cyklosporyny).

<sup>4</sup>Objawy neurotoksyczności (parestezje, drżenia, drgawki) wzrastają przy hipercholesterolemii (<120 mg/dl) i hipomagnezemii (<1,5 mg/dl), wówczas dawkę cyklosporyny należy obniżyć.

<sup>5</sup>Jeżeli dawka leku zostanie zmieniona poziom toksyczności powinien być monitorowany tydzień później.





## Rysunek 2 Schemat terapeutyczny leczenia pacjentów pediatrycznych z ostrą ciężką postacią WZJG [38]

<sup>1</sup>Pełna morfologia krwi, mocznik, kreatynina, elektrolity, enzymy wątrobowe, albuminy, białko C-reaktywne, odczyn opadania krwinek czerwonych, posiew krwi, jeśli dziecko gorączkuje. <sup>2</sup>Badanie kału w kierunku patogenów jelitowych, w tym salmonella, Shigella, Campylobacter i Escherichia coli. Ponadto 3-5 próbek kału do badania w kierunku Clostridium difficile. W wybranych przypadkach badanie kału wirusologiczne. <sup>3</sup>Kontynuacja regularnej diety, jeśli nie jest tolerowana, należy rozważyć żywienie dojelitowe lub pozajelitowe. Należy unikać żywienia doustnego, jeżeli operacja jest nieunikniona i w przypadku toksycznego rozdęcia okrężnicy. <sup>4</sup>Rozszerzenie okrężnicy na obrazie RTG jamy brzusznej o szerokości > 56mm u dzieci >10 lat i >40 mm u młodszych dzieci, jest definiowane, jako toksyczne rozdęcie okrężnicy, jeżeli ma związek z toksycznością. <sup>5</sup>PUCAI > 45 w 3 dniu leczenia sterydami rozważa się wprowadzenie drugiej linii leczenia (cyklosporynę, takrolimus, infliksymab); PUCAI > 65 w 5 dniu leczenia kortykosteroidami, należy wprowadzić 2-linię leczenia. U osób niespełniających w/w punktów odcięcia może wystąpić powolna odpowiedź na leczenie i powinna być u nich kontynuowana terapia GKS dłużej o 2-5 dni do momentu podjęcia dalszej decyzji. <sup>6</sup>Szczegóły w tab.1 [38]

### 5.9.2.3. BSPGHAN [39]

Według wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (*ang British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; BSPGHAN*) opublikowanych w 2010 roku u pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną-ciężką postacią WZJG stosuje się prednizolon w dawce 1 do 2 mg/kg/dzień (dawka maksymalna 40 mg/dzień), przez 2-4 tygodnie w pełnej dawce, następnie stopniowo zmniejszając dawkę przez 4-8 tygodni. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby po odstawieniu leku, należy rozważyć powrót do terapii kortykosteroidem (siła zalecenia 3D).

Wśród pacjentów pediatrycznych z ostrym ciężkim zapaleniem jelita grubego zalecane jest leczenie dożylne, hospitalizacja, monitorowanie podstawowych parametrów życiowych, RTG przeglądowe jamy brzusznej, konsultacja chirurgiczna. Terapię glikokortkosteroidami podawanymi dożylnie należy stosować w dawkach: hydrokortyzon 2 mg/kg/dawkę 4 razy dziennie, maksymalnie 4 razy 100 mg/dobę lub metyloprednizolon 1-1,5 mg/kg/dobę. Brak poprawy po 72h jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia lub rozważenia przeprowadzenia kolektomii (siła zalecenia 4D).

W przypadku podejrzenia infekcji lub sporadycznie przed operacją podawane są antybiotyki dożylnie (np. cefotaxim 50 mg/kg/3 razy na dobę, metronidazol 7,5 mg/kg/ 3 razy na dobę (siła zalecenia 4D).

Intensyfikacja leczenia obejmuje podanie dożylnej cyklosporyny w dawce 2-4 mg/kg/dzień do uzyskania stężenia w surowicy 100-200 ng/mL. Terapię cyklosporyną należy rozważyć u chorych nie reagujących na sterydy, jako leczenie tymczasowe umożliwiające opóźnienie/uniknięcie kolektomii, pozwalające na poprawę stanu zdrowia i rozpoczęcie drugiej linii leczenia immunosupresyjnego. Alternatywę może stanowić takrolimus (siła zalecenia 3D).

Infliksymab stosowany dożylnie może być rozpatrywany u dzieci nieodpowiadających na leczenie w ostrej ciężkiej fazie WZJG (siła zalecenia 3D).

W leczeniu podtrzymującym rekomendowaną opcję terapeutyczną stanowią aminosalicylany (siła zalecenia 4). Lekarz może rozważyć zaprzestanie terapii

u pacjentów z postacią dystalną WZJG i o nasileniu łagodnym, będących w remisji >2 lata (siła zalecenia 4D).

Doustna mesalazyna 50 – 100 mg/kg/dzień, maksymalnie 3g/dzień (siła zalecenia 4), powinna być kontynuowana, jako pierwsza linia leczenia w terapii podtrzymującej (siła zalecenia 4D).

Sulfasalazyna w dawce 30-60 mg/kg/dzień stanowi alternatywę dla mesalazyny, jednak może powodować więcej działań niepożądanych (postać płynna), może być stosowana u pacjentów z artropatią (siła zalecenia 4D).

Glikokortykosteroidy nie stanowią rekomendowanej opcji terapeutycznej w terapii podtrzymującej u pacjentów z WZJG (siła zalecenia 3,4 D)

Azatioprynę (2 mg/kg/dzień) lub merkaptopurynę (1-1,25 mg/kg/dzień) należy podawać w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów u których: nie wystąpiła poprawa stanu zdrowia pozwalająca na odstawienie sterydów, lub wystąpił nawrót choroby w ciągu <6 msc, lub 2 lub więcej razy w ciągu roku, pomimo przyjmowanej terapii 5-aminosalicylinami (siła zalecenia 3D).

---

## 6. Interwencja oceniana

---

### 6.1. Opis świadczenia [4]

#### 6.1.1. Mechanizm działania

Produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup> (infliksymab) jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. *tumor necrosis factor*, TNF $\alpha$ ), ale nie wiążącym się z limfotoksyną  $\alpha$  (TNF $\beta$ ) [95].

#### 6.1.2. Wskazanie rejestracyjne

Produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup> 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.

Powyższe wskazanie obejmuje populację będącą przedmiotem niniejszej analizy, pozostałe wskazania rejestracyjne zostały przedstawione w załączniku 12.3.

#### 6.1.3. Dawkowanie i sposób podania

W leczeniu indukcyjnym WZJG u dzieci i młodzieży infliksymab powinien być podawany w dawce 5 mg/kg mc. w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje *i.v.* w dawce 5 mg/kg mc.

W leczeniu podtrzymującym infliksymab podaje się w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni.

Produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup> powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny.

#### 6.1.4. Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania infliksymabu są:

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

### 6.1.5. Informacje dotyczące rejestracji leku *Remsima*<sup>®</sup>

Tabela 7 Dane rejestracyjne dla produktu *Remsima*<sup>®</sup>

Informacje	Dane na temat produktu <i>Remsima</i> <sup>®</sup>
Nazwa handlowa	Remsima <sup>®</sup>
Substancja czynna	Infliksymab
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Druga podania	Infuzja dożylna
Postać leku	Proszek, koloru białego
Zawartość opakowania	Fiolka ze szkła typu I z gumowym (butylowym) korkiem i aluminiowym kapslem ze zdejmowaną nakładką, Opakowanie zawiera 1 fiolkę.
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/13/853/001 EU/1/13/853/002 EU/1/13/853/003 EU/1/13/853/004 EU/1/13/853/005
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ )
Kod ATC	L04AB02
Data dopuszczenia do obrotu	10.09.2013
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	Celtrion Healthcare Hungary Kft. 1023 Budapest Árpád Fejedelem útja 26-28. Węgry

\*Produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup>, jest jednym z dwóch nowych leków biopodobnych wprowadzonych do wykazu leków refundowanych zawierający tą samą substancję czynną - biopodobny infliksymab CT-P13. Zgodnie z ustawą refundacyjną leki biopodobne są traktowane w Polsce jak każdy lek generyczny.

## 6.2. Rekomendacje refundacyjne dla infliksymabu

Przegląd rekomendacji refundacyjnych (europejskich i światowych) przeprowadzono na stronach agencji: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii

Medycznych) [1], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [40], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [41], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [42], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [43], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [44], IRF (*Institute for Rational Farmakoterapi*) [45], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [46].

### 6.2.1. Rekomendacje polskie (AOTMiT)

Infliksymab w leczeniu WZJG u dzieci nie był przedmiotem oceny AOTMiT. Nie zidentyfikowano rekomendacji dla infliksymabu w populacji pediatrycznej z WZJG. Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT i RP dla infliksymabu w leczeniu pacjentów z WZJG jednak w innej populacji niż wnioskowana w niniejszym raporcie, tj. dla populacji pacjentów dorosłych.

Tabela 8 Stanowiska Rady oraz Prezesa AOTMiT w sprawie zastosowania infliksymabu w leczeniu WZJG

Nr rekomendacji/data	Rekomendacja
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 r. [48]	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego <i>Remicade</i> ® (infliksymab) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”, wydawanego (...) w ramach (...), pod warunkiem dodania w kryteriach włączenia, że do programu mogą być kwalifikowani pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania cyklosporyny.”
Rekomendacja nr 86/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012r. [47]	„Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego <i>Remicade</i> ® (infliksymab) 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji Wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

### 6.2.2. Rekomendacje zagraniczne

W przypadku odnalezienia więcej niż jednej rekomendacji dla tego samego wskazania, wydanych przez tę samą instytucję, uwzględniano rekomendację aktualnie obowiązującą. Zidentyfikowano 6 rekomendacji zagranicznych dotyczących finansowania infliksymabu w leczeniu WZJG. Pozytywną rekomendację wydało 5 państw (NICE, HAS, SMC, PBAC, PTAC), z czego jedna rekomendacja (PTAC) nie wskazuje jednoznacznie na wskazanie, w którym oceniany produkt jest refundowany.

Zestawienie zidentyfikowanych rekomendacji refundacji zestawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 9 Rekomendacje zagraniczne dla infliksymabu w populacji pediatrycznej z WZJG

Organizacja	Kraj/rok	Rekomendacja (P/N)	Uzasadnienie/wskazanie
NICE (48)	Luty 2015/ Anglia	P	NICE rekomenduje stosowanie infliksymabu u dzieci z ciężką czynną postacią WZJG 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. Infliksymab otrzymał rekomendację w ciężkiej czynnej postaci WZJG. W wydanej rekomendacji powołano się na badanie Hyams 2012 [18] do którego zostali włączeni pacjenci z umiarkowaną i ciężką czynną postacią WZJG, jednak brak porównania z placebo lub innym aktywnym leczeniem oraz brak innych dowodów klinicznych dla infliksymabu przesądził o wydaniu rekomendacji dla infliksymabu dla ciężkiej czynnej postaci WZJG.
HAS (50)	Styczeń 2015/ Francja	P	Infliksymab (Remisima®) jest rekomendowany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat, którzy nie zareagowali odpowiednio na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie GKS i 6-MP lub AZA, lub u których terapia jest źle tolerowana lub niewskazana. Kolektoria jest jedyną alternatywą leczenia dla INF, która może spowodować komplikacje mające wpływ na rozwój i jakość życia dzieci.
SMC (51)	Marzec 2013/ Szkocja	P	Infliksymab (Remicade®) jest rekomendowany (z ograniczeniami) w leczeniu ciężkiego, aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które miały niewystarczająco odpowiedź na leczenie standardowe, w tym GKS i 6-MP lub AZA lub którzy nieolerowali wyżej wymienionego leczenia, bądź istniały przeciwwskazania do jego zastosowania.
PBAC (52)	Marzec 2014/ Australia	P	Ograniczenia w rekomendacji dotyczą zastosowania infliksymabu, jako alternatywnej technologii dla cyklosporyny u pacjentów pediatrycznych z ostrą ciężką czynną postacią WZJG (terapia ratunkowa), którzy wykazują steroidooporność.
PIYAC (53)	Maj 2014 Nowa Zelandia	P/N	Infliksymab (Remicade®) stanowi rekomendowaną opoję terapeutyczną w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną oraz ciężką postacią WZJG. Dzieci i młodzież mogą być leczone INF, jeśli aktywność ich choroby wg klasyfikacji PUCAL wynosi ≥30 punktów.
CADTH	Kanada		Dostępne informacje wskazują na pozytywną rekomendację dla infliksymabu w populacji pediatrycznej, jednak nie doprecyzowano wskazania klinicznego, w którym jest rekomendowana.
IRF	Dania		Brak informacji.
AWMSG (54)	Lipiec 2012 Walia	N	Rekomendacja negatywna ze względu na brak złożenia pełnej dokumentacji przez producenta leku:

P-rekomendacja pozytywna, N-rekomendacja negatywna.

### 6.3. Decyzje refundacyjne dla infliksymabu

W Polsce produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup> jest refundowany w ramach programu lekowego B.55 „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)(ICD-10 K51)” [55].

Poniżej, przedstawiono poziom refundacji produktu leczniczego *Remsima*<sup>®</sup> w krajach Unii Europejskiej (materiały udostępnione przez Zleceniodawcę) [56].

Tabela 10 Decyzje refundacyjne dla produktu *Remsima*<sup>®</sup> w krajach UE

Kraj	Poziom refundacji (%) w krajach UE
Bulgaria	■
Czechy	■
Litwa	■
Rumunia	■
Słowacja	■
Węgry	■



## 7. Alternatywne świadczenia

### 7.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [1].

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2].

W celu identyfikacji alternatywnej technologii medycznej przeanalizowano opracowania kliniczne opisujące schematy terapeutyczne w leczeniu WZJG u dzieci. Zgodnie z wytycznymi ECCO i ESPGHAN 2012 [30] w indukcji remisji u pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG w przypadku braku odpowiedzi na glikokortykosteroidy *i.v.* należy rozważyć leczenie infliksymabem lub takrolimusem. Natomiast w leczeniu podtrzymującym, jeżeli choroba ma przewlekłą czynną postać lub występują częste zaostrzenia choroby pomimo odpowiedniego leczenia tiopurynami (azatiopryna, merkaptopuryna) należy rozważyć terapię infliksymabem (lub adalimumabem w przypadku braku odpowiedzi na infliksymab). Jeżeli leczenie biologiczne jest nieskuteczne należy rozważyć kolektomię. Zgodnie z wytycznymi ECCO i ESPGHAN 2011 [38] u pacjentów pediatrycznych z ostrą ciężką postacią WZJG nieodpowiadających na leczenie dożylnymi dawkami glikokortykosteroidów w 5 dniu leczenia (>65 pkt PUCAI), należy rozpocząć drugą linię leczenia tj. terapię cyklosporyną, takrolimusem, infliksymabem lub rozważyć przeprowadzenie zabiegu kolektomii. Podejmując decyzję o wprowadzeniu drugiej linii leczenia zawsze należy przeprowadzić konsultację chirurgiczną. Wg wytycznych BSPGHAN 2010 [39] u pacjentów z ostrym ciężkim WZJG, u których pomimo stosowania terapii dożylnymi glikokortykosteroidami (hydrokortyzon, metyloprednizolon) w ciągu 72 h nie wystąpiła poprawa wskazana jest intensyfikacja leczenia w postaci podania cyklosporyny *i.v.*, takrolimusu, infliksymabu *i.v.* lub przeprowadzenie

zabiegu kolektomii. Ponadto, w wytycznych nie zaleca się terapii sekwencyjnej tj. inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) po infliksymabie ani na odwrót. Inne dane potwierdzają, że użycie jednocześnie obu preparatów (tj. CyA i INF) jest zdecydowanie przeciwwskazane, ze względu na możliwość wywołania głębokiej immunosupresji i ryzyka ciężkich infekcji. Natomiast zastosowanie terapii sekwencyjnej, tzn. INF po niepowodzeniu CyA lub odwrotnie, nie może być rekomendowane [38].

Zgodnie z omówionymi wytycznymi klinicznymi, w drugiej linii leczenia na równi z infliksymabem rekomendowane opcje terapeutyczne stanowią: cyklosporyna, takrolimus oraz zabieg kolektomii. Zgodnie w aktualnym Obwieszczeniu MZ [55] spośród ww. leków tylko cyklosporyna jest refundowana w ramach wykazu (A 1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*), we wskazaniu pozarejestracyjnym tj.: „nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia”.

Jednak z uwagi na zawężenie wskazania rejestracyjnego produktu *Remsima*<sup>®</sup> do wnioskowanego wskazania refundacyjnego tj. świadczeniobiorcy w wieku 6-17 lat z rozpoznaną ciężką postacią WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane, za bezzasadne uznano rozpatrywanie cyklosporyny jako właściwego komparatora dla ocenianej interwencji. Także opinia ekspertów medycznych [57] zaangażowanych w niniejszą analizę potwierdziła brak zasadności rozpatrywania cyklosporyny, jako komparatora. Ponadto coraz większa liczba ośrodków gastroenterologicznych rezygnuje z leczenia cyklosporyną na korzyść infliksymabu z uwagi na występowanie działań niepożądanych oraz uzyskiwanie krótkotrwałej remisji choroby [57].

Kolejna z rozpatrywanych opcjonalnych terapii lekowych - takrolimus jest wskazywany w wytycznych klinicznych w drugiej linii leczenia u dzieci z WZJG nie odpowiadających na leczenie dożylnymi glikokortykosteroidami. Jednak nie jest produktem leczniczym zarejestrowanym w Polsce w omawianym wskazaniu a także refundowanym. Dodatkowo w opinii ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszą analizę [57] takrolimus nie jest lekiem stosowanym w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów pediatrycznych z WZJG w Polsce.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi dla WZJG u dzieci, adalimumab jest lekiem stosowanym w przypadku braku odpowiedzi na leczenie infliksymabem - tj. jako trzecia linia leczenia. Wskazanie rejestracyjne adalimumabu nie obejmuje populacji pediatrycznej z WZJG. Dodatkowo *NICE TA 329* z 2015 roku [34] nie rekomenduje adalimumabu jego stosowania w populacji pediatrycznej z WZJG. W opinii ekspertów medycznych [57], adalimumab jest lekiem stosowanym wyłącznie u pacjentów dorosłych z WZJG.

Podsumowując, cyklosporyna, takrolimus, adalimumab nie są właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji.

Wobec przedstawionych powyżej argumentów w kwestii wyboru komparatora, nie zidentyfikowano alternatywnej terapii lekowej we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym dla preparatu *Remsima*<sup>®</sup>. Biorąc pod uwagę schemat postępowania zawarty w opisanych wytycznych klinicznych leczenia WZJG w populacji pediatrycznej, za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano zabieg kolektomii. Dodatkowo w opinii wszystkich ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt [57], kolektomia stanowi jedyną alternatywę we wnioskowanym wskazaniu, jednak związaną z możliwością wystąpienia powikłań pooperacyjnych.

Zabieg kolektomii jako leczenie „ostatniego rzutu” nie jest bezpośrednią opcją terapeutyczną dla infliksymabu (INF jest technologią lekową, której celem jest uniknięcie kolektomii). Nieinwazyjne opcje terapeutyczne odsuwają w czasie lub zmniejszają odsetek koniecznych zabiegów kolektomii. W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomia. Takie porównanie jest jednak możliwe w ramach analizy ekonomicznej, gdzie miarą efektu będzie QALY (zyskane lata życia skorygowane o jakość).

Niemniej, jako aktualna praktyka kliniczna wynikająca z braku kolejnych linii leczenia niezabiegowego, kolektomia stanowi jedyną alternatywę dla przedmiotowej interwencji w docelowej populacji objętej wnioskiem refundacyjnym. Mając na uwadze wiarygodność analizy ekonomicznej w AKL dokonano przeglądu systematycznego częstości wystąpienia powikłań pooperacyjnych (tj. po zabiegu kolektomii).

W związku z powyższym, wykonanie zabiegu kolektomii zostało uznane za właściwy komparator dla ocenianej interwencji (produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup>). Ponadto w analizie klinicznej konieczność wykonania zabiegu kolektomii stanowi oceniany punkt końcowy w zakresie skuteczności leczenia farmakologicznego.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [2, 99], jak i zalecenia wytycznych AOTMIT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ekspertów klinicznych).

## 7.2. Charakterystyka i stan finansowania komparatora

### Charakterystyka interwencji alternatywnej

Wśród pacjentów pediatrycznych zabieg kolektomii jest wskazany, gdy mimo zastosowania optymalnej terapii, proces zapalny toczy się nadal. W omawianym wskazaniu zabieg chirurgiczny polega na usunięciu całego lub części jelita grubego. Wskazaniem do natychmiastowej kolektomii u dzieci z WZJG jest przedziurawienie okrężnicy, masywny krwotok, rozdęcie okrężnicy, zapalenie otrzewnej oraz gwałtowny przebieg choroby. Operacja w trybie pilnym wskazana jest, gdy ciężki stan chorego w ciągu 5-14 dni nie ulega poprawie pomimo zastosowanego leczenia farmakologicznego. Wskazaniami do operacji planowych są długotrwałe i nawracające zaostrzenia lub utrzymywanie się poważnych objawów mimo optymalnego leczenia zachowawczego oraz stwierdzenie zmian przednowotworowych w obrębie jelita grubego [17].

W przypadku leczenia chirurgicznego wyróżnia się trzy typy operacji:

- Całkowite wycięcie odbytnicy i okrężnicy (proktokolektomia) z wytworzeniem końcowej przetoki na jelicie krętym (ileostomia) – trwały efekt kliniczny;
- Wycięcie samej okrężnicy i zespolenie jelita krętego z odbytnicą – gdy zmiany zapalne w odbytnicy są niewielkie;
- Proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika (*j-pouch*) z końcowego odcinka jelita krętego i zespoleniem go z kanałem odbytu – najczęściej wykonywana [17].

Proktokolektomia z *j-pouch* jest prawdopodobnie lepszym sposobem leczenia niż ileostomia, ponieważ wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań. Ileostomia nie jest zalecana u większości pacjentów pediatrycznych z racji na wysoki wskaźnik powikłań. Przy wyborze procedury ważnym czynnikiem wpływającym na podjętą decyzję jest przyszła płodność. Mimo wielu zalet, proktokolektomia z *j-pouch*, wiąże się ze zwiększeniem nieplodności u kobiet [30].

Wybranie odpowiedniego sposobu leczenia operacyjnego powinno być wspólną decyzją pacjenta, gastroenterologa i chirurga, po wcześniejszej rozmowie na temat możliwych sposobów leczenia.

Nowoczesne techniki chirurgiczne umożliwiają zachowanie naturalnej drogi wydalania kału, bez konieczności wyprowadzenia jelita na zewnątrz przez skórę brzucha, czyli wytworzenia trwałej przetoki jelitowej – stomii. Możliwe jest wytworzenie z jelita cienkiego zbiornika jelitowego zwanego *j-pouch* lub, szczególnie u młodych pacjentów, bezpośredniego zespolenia jelita cienkiego z odbytem. Ta ostatnia metoda przynosi dobre rezultaty u dzieci, u których jelito cienkie przejmuje z czasem rolę jelita grubego. Te sposoby leczenia są możliwe

u chorych ze wskazaniami wybiórczymi (operacje planowane). Z reguły przeprowadza się je w dwóch etapach z wytworzeniem czasowej stomii, ale ostatnio wykonuje się je także jednoetapowo i nawet z zastosowaniem technik laparoskopowych [17].

Zgodnie z opinią eksperta medycznego [57] w zależności od sytuacji klinicznej będącej wypadkową stanu pacjenta, okoliczności operacji (nagła bądź planowa), dostępności odpowiednich narzędzi i doświadczenia chirurga możliwe jest wykonanie operacji jedno- lub dwuetapowej:

- Jednoetapowa – jednoczesna proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego, bez czasowej ileostomii. Z perspektywy pacjenta jest to najlepsze rozwiązanie, jednak wiążące się z możliwością powikłań
- Dwuetapowa – polegająca na wykonaniu proktokolektomii z wytworzeniem zbiornika jelitowego i zespoleniem zbiornika z odbytem (czasowa ileostomia), a następnie zamknięcie ileostomii (minimum po 6 tygodniach – czas uzależniony od przebiegu gojenia się po pierwszej operacji i stanu dziecka). Jest wykonywany u 95% pacjentów pediatrycznych [57].

Do najczęstszych powikłań długoterminowych po zabiegu kolektomii należy zapalenie zbiornika jelitowego *j-pouch* [57]. Do najczęściej występujących powikłań pooperacyjnych należą: krwawienie, infekcja, nieszczelność zespolenia, powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz uraz śródoperacyjny [61].

#### Stan finansowania

Zarówno operacja jednoetapowa jak i dwuetapowa są finansowane w ramach świadczeń szpitalnych wg Katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) [65, 66]. Zgodnie z opinią eksperta medycznego [57] zabieg kolektomii będzie rozliczany w ramach grupy „F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit”. Procedury wg Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych ICD-9 określające zabieg kolektomii to: 45.8 Totalna śródbrzuszna kolektomia; 45.91 Zespolenie jelito cienkie-jelito cienkie; 45.93 Zespolenie jelito cienkie-jelito grube – inne; 45.951 Zespolenie do odbytu; 45.952 Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem.

Tabela 11 Stan finansowania zabiegu kolektomii

Choroba podstawowa (wg ICD-10)	Typ zabiegu	Nazwa grup JGP (kód grupy)	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
WZJG (K51)	Jednoetapowa, dwuetapowa	F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit (5.51.01.0006051)	153	52	7 956,00	{57}

\* Średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie leczenia szpitalnego

Charakterystyka i stan finansowania technologii opcjonalnych zidentyfikowanych w wytycznych klinicznych został przedstawiony w załączniku 12.4.

## 8. Efekty zdrowotne

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1] ocenianymi efektami zdrowotnymi w analizie klinicznej powinny być istotne klinicznie punkty końcowe.

W materiałach zamieszczonych na stronach agencji EMA (*Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis, 24 January 2008, CHMP/EWP/18463/2006*) [58] do głównych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych w populacji pediatrycznej z WZJG zaliczono: ocenę aktywności choroby oraz indukcję remisji. Wśród drugorzędowych punktów końcowych wymieniano: odpowiedź na leczenie, poszczególne składowe skale oceniających aktywność choroby WZJG tj.: zmiany w histopatologii, zmiany w częstości oddawania stolca, zanik krwi w kale, poziom białka C-reaktywnego i/lub innych białek, a także jakość życia.

Zgodnie z dokumentem przygotowanym przez grupę ekspertów ECCO (ang. *European Crohn's and Colitis Organization*) [59] dotyczącym punktów końcowych branych pod uwagę w badaniach klinicznych w populacji pediatrycznej oceniających indukcję remisji, punktami końcowymi ocenianymi w badaniu powinna być remisja choroby (PUCAI <10 punktów) oceniana między 8 a 12 tygodniem leczenia. W badaniach oceniających leczenie podtrzymujące punktami końcowymi jest utrzymanie remisji (PUCAI <10 punktów) oceniane w 30 i 54 tygodniu.

Dodatkowo w badaniach oceniających aktywność choroby należy wziąć pod uwagę: endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego (ocena wg skali Mayo).

W odnalezionych próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- odpowiedź na leczenie (wg klasyfikacji PUCAI, wg skali Mayo, skala LCAL);
- remisja choroby (wg klasyfikacji PUCAI, skali Mayo);
- zabieg kolektomii;
- uniknięcie kolektomii;
- działania niepożądane.

Ww. punkty końcowe w opinii ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt [57] zostały uznane za istotne klinicznie w kontekście ocenianej jednostki chorobowej. Za najistotniejszy punkt końcowy została uznana odpowiedź na leczenie (wg klasyfikacji PUCAI).

Dodatkowo w analizie głównej uwzględniono komplikacje pooperacyjne po kolektomii tj. krwawienie, infekcja, nieszczelność zespolenia, powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz uraz śródoperacyjny [61]. W/w powikłania zostały uwzględnione ze względu na specyfikę komparatora tj. zabieg kolektomii.

---

## 9. Typ badania

---

Do analizy głównej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], badania pierwotne o najwyższej wiarygodności:

- randomizowane badania kliniczne,
- badania obserwacyjne z grupą kontrolną,
- badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa pacjentów z WZIG uwzględniające populację pediatryczną. Takie podejście wynika, z faktu włączenia do AKL badań obserwacyjnych oraz rozszerzenia danych (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) odnośnie stosowania INF w populacji mieszanej (umiarkowana - ciężka postać WZIG). Dodatkowo uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA.

Ocena skuteczności praktycznej INF została oparta na badaniach włączonych do analizy głównej.



## 10. Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie schematu PICOS.

Tabela 12 PICOS

PICOS	
Populacja	<p>Wnioskowaną populację w przeglądzie stanowią dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena <math>\geq 65</math> punktów w skali PUCAI) lub</li> <li>nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub</li> <li>mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA.</li> </ul> <p>Podjęcie decyzji o finansowaniu leku <i>Remsima</i><sup>®</sup> zawierającego infliksymab pozwoliłoby na uzyskanie jedynej opcji lekowej dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Rozpoczęcie u tych dzieci leczenia biologicznego to jedyna szansa na zahamowanie wyniszczającego organizm procesu zapalnego oraz na uniknięcie okaleczających operacji usuwania jelita, wylaniań stomii i związanych z tym powikłań.</p>
Intervencja	<p>Infliksymab podawany, w dawce: 5 mg/kg mc. w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc (leczenie indukcyjne). W leczeniu podtrzymującym infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednak nie dłużej niż 12 msc od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.</p>
Komparator	<p>Zabieg kolektomii, terapia wskazywana w drugiej linii leczenia na równi z infliksymabem, oraz potwierdzona przez ekspertów medycznych.</p>
Punkty końcowe	<p>Istotne kliniczne w kontekście ocenianej jednostki choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie</li> <li>remisja choroby</li> <li>uniknięcie kolektomii</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>
Typ badania	<p>Zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA, badania pierwotne o najwyższej wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne,</li> <li>badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez</li> </ul>

## 11. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDAKTOWANE]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia
[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia
[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia
[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia

Data zakończenia analizy: 30.09.2015 r.

*Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.*

---

## 12. Załączniki

---

### 12.1. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

W celu uzyskania wiedzy na temat zachorowalności oraz występowania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w Polsce i innych krajach, dokonano przeglądu literatury obejmującego analizowaną populację. Podstawowym źródłem informacji, były publikacje naukowe zamieszczone w bazie *Pubmed*. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych została przedstawiona w BIA.

Wyszukiwanie obejmowało przede wszystkim populację pediatryczną z WZIG. Dodatkowo przedstawiono również przegląd dla populacji dorosłych.

W celu uzyskania najnowszych danych, przegląd zagranicznych danych epidemiologicznych ograniczono do ostatnich 10-15 lat – brano pod uwagę zarówno datę publikacji, jak i datę zbierania danych (w przypadku tych ostatnich nie uwzględniano danych z lat 90.). Z kolei w przypadku polskich danych dla populacji pediatrycznej uwzględniono wszystkie odnalezione publikacje, bez ograniczenia na lata.

Poniżej przedstawiono odnalezione wartości zapadalności na WZIG w Polsce w populacji dzieci i młodzieży wraz z podaniem źródła danych.

Tabela 13 WZJG w populacji pediatrycznej – polskie dane epidemiologiczne

Publikacja [źródła danych]	Okres zbierania danych	WZJG u dzieci i młodzieży		Kraj	Wiek
		Chorobowość (częstość występowania)	Zapadalność na 100 000 dzieci/rok		
Łaszewska 2014 [7]	2008-2010	2008 r.: 0,03% 2009 r.: 0,04% 2010 r.: 0,04%	Brak danych	Polska (na podstawie próby danych z NFZ)	≤24 r.ż.
Iwańczak 2014 [6]	2004-2013 (retrospektywne)	brak danych	Liczba dzieci z WZJG leczonych biologicznie: 2004-2008: 14 pts 2009-2013: 69 pts* łącznie: 83 pts.	Polska (ośrodki gastroenterologii dziecięcej oraz oddziały pediatryczne)	2-18 lat
Iwańczak 2009 [5]	1986-2006	brak danych	1986-1990: 19 pts 1991-1995: 14 pts 1996-2000: 51 pts 2001-2005: 71 pts łącznie: 155 pts.	Polska (Wrocław)	<18 r.ż.
Korałewska- Bochenek 2009 [64]	2002-2004 (prospektywne)	brak danych	1,3	Polska (24 ośrodków z całej Polski)	<18 r.ż. (średni wiek z WZJG: 12,3 lat)
Przybyszewska 2005 [67]	1992-2000 (retrospektywne)	brak danych	0,65 (1992-1996) 1,14 (1997-2000)	Południowa Polska (pacjenci hospitalizowani)	<17 r.ż. (średni wiek: 10,3 lat)
Jedynak- Wąsowicz 2004 [68]	1992-2002 (retrospektywne)	brak danych	0,65 (1992-1996) 1,14 (1997-2002)	Południowa Polska (pacjenci hospitalizowani)	<17 r.ż. (średni wiek: 10,3 lat)
Iwańczak 2002 [8]	1998-2000 (retrospektywne)	brak danych	1,87 (dolnośląskie i opolskie) 2,28 (dolnośląskie )	Polska (dolnośląskie, opolskie - pacjenci hospitalizowani)	2,5-18 r.ż.

\*Z czego w 2013 r. było łącznie 32 dzieci z WZJG leczonych biologicznie (INF oraz ADA)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że współczynnik zapadalności dla Polski (1998-2004) wynosi od 1,14 do 2,28/100 000 dzieci na rok.

Badania Przybyszewska 2005 [67], Jedynak-Wąsowicz 2004 [68] z makroregionu południowej Polski przeprowadzone w 1992-2002 r. wykazały wzrastającą tendencję zapadalności (od 0,65/100 000 dzieci na rok w latach 1992-1996 do 1,14/100 000 w latach 1997-2002) oraz obniżanie się wieku

zachorowania na WZJG u dzieci w ostatnich 10 latach. W porównaniu do krajów Europy zachodniej zapadalność w omawianej populacji nadal pozostaje niższa [68, 67].

Natomiast przeprowadzona analiza epidemiologiczna *Iwańczak 2002* [8] wykazała 6-krotnie częstsze zachorowania u dzieci na WZJG niż na chorobę Leśniowskiego Crohna. Przeprowadzone badanie wykazało, że u dzieci do 18 r.ż. częstość występowania choroby (2,28/100 000 dzieci na rok) jest zależna od wieku, miejsca zamieszkania i pory roku (najczęściej chorowały dzieci w wieku 10 do 15 lat, częstszą zachorowalność stwierdzono w okresie jesienno-zimowym i wczesnej wiosny oraz u chłopców mieszkających w dużych miastach).

Z kolei ogólnopolskie badanie *Karolewska-Bochenek 2009* przeprowadzone w latach 2002-2004 [64] wykazało zapadalność dzieci na WZJG wynoszące 1,3/100 000 dzieci/rok. Szczyt zachorowań dzieci przypadła na wiek 11-17 lat.

Zidentyfikowane powyżej wartości współczynników zapadalności opierają się na badaniach retrospektywnych polegających na analizie pacjentów, głównie szpitalnych, które nie są precyzyjne, a tym samym nie mogą same w sobie stanowić podstawy analizy.

Aktualne badanie *Iwańczak 2014* [6] wykazało, iż liczba dzieci w Polsce z WZJG leczonych biologicznie w 2013 r. wyniosła 18 dzieci dla leczenia INF i 14 dla leczenia ADA, co daje sumaryczną populację w wysokości 32 pacjentów. Przy czym należy zaznaczyć, że nie podano odsetka pacjentów, kwalifikujących się do ocenianego programu lekowego obejmującego dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat.

Dane do wspomnianej publikacji (jedyne aktualne dane dla populacji polskiej) są niedoszacowane, na co zwróciła Agencja AOTMiT w komentarzu do uwag do analizy weryfikacyjnej *AOTM-OT-4351-20/2014* [69] (zgodnie z danymi NFZ, w 2013 r. 190 dzieci było leczonych INF w ramach programu lekowego leczenia ChLC).

Bazując na wskazanych powyżej (Tabela 13) współczynnikach zapadalności podjęto próbę oszacowania populacji dzieci z WZJG.

Tabela 14 Kalkulacja populacji docelowej – WZJG u dzieci i młodzieży (6-17 r.ż.)

Parametr		2015	2016	2017	Źródła danych
Liczba osób w Polsce od 6 do 17 r.ż.		4 598 107	4 619 546	4 634 795	GUS [98]
Zapadalność na WZJG u dzieci i młodzieży w Polsce		1,14 - 2,28/100 000 (średnia: 1,71/100 000)			[8, 68, 64, 67]
Liczba nowych zachorowań na WZJG w ciągu roku w populacji dzieci i młodzieży	średnia	79	79	79	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	52	53	53	
	max	105	105	106	
Odsetek dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG wymagającym hospitalizacji oraz podania GKS i.v.		28% (95% CI: 23%; 34%)			[21]
Liczba nowych zachorowań dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG wymagającą hospitalizacji oraz podania GKS i.v.	średnia	22	22	22	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	12	12	12	
	max	36	36	36	
Odsetek dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG po niepowodzeniu GKS i.v.		34% (95% CI: 27%; 41%)			[100]
Liczba nowych zachorowań dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego (tj. po niepowodzeniu GKS i.v.)	średnia	7	8	8	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	3	3	3	
	max	15	15	15	

<sup>^</sup> Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze BIA

Z tabeli powyżej wynika, że średnia liczba dzieci z ciężkim WZJG po niepowodzeniu GKS i.v. wynosi rocznie 8 pacjentów, co jest wartością ponad trzykrotnie niższą niż liczba (będąca wartością również mocno niedoszacowaną) pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego przedstawiona w badaniu *Iwańczak 2014*. Z uwagi na powyższe, odstąpiono od oszacowania populacji docelowej z wykorzystaniem współczynników zapadalności przedstawionych w polskich badaniach epidemiologicznych.

W świetle zidentyfikowanych ograniczeń, najbardziej wiarygodnym źródłem polskich danych dotyczących częstości występowania WZJG w populacji dzieci i młodzieży będą dane zawarte w badaniu *Łaszewska 2014* [7], z których wynika, iż chorobowość w 2010 r. wynosi 0,04%.

Kolejnym etapem wyszukiwania była identyfikacja danych epidemiologicznych dla populacji pediatrycznej z WZJG na świecie (poszukiwano danych aktualnych oraz przeprowadzonych przede wszystkim w krajach europejskich). Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 15 WZJG w populacji pediatrycznej – zagraniczne dane epidemiologiczne

Publikacja [źródła danych]	Okres zbierania danych	WZJG u dzieci i młodzieży		Kraj	Wiek
		Choro- bowość	Zapadalność na 100 000 na rok (95% CI)		
Europa					
Ashton 2014 [70]	2002-2012	b.d.	2002-2006: 2,01 2008-2012: 2,62	Wessex, Południowa Anglia	≤16 r.ż.
Urlep 2014 [71]	2002-2010	b.d.	2002: 2,4 (0,6; 6,1) 2003: 1,8 (0,4; 5,3) 2004: 1,3 (0,1; ,5) 2005: 3,8 (1,4; 8,4) 2006: 2,6 (0,7; 6,7) 2007: 3,3 (1,1; 7,7) 2008: 4,7 (1,9; 9,8) 2009: 2,1 (0,4; 6,0) 2010: 3,4 (1,1; 8,0) 2002-2010: 2,8 (1,9-3,8)	Południowo- Wschodnia Słowenia	<18 r.ż.
Lovasz 2014 [72]	1977-2011 (prospektywne)	b.d.	2007-2011: 5,2 (3,3; 8,2) 0,7 (0,3; 1,5); <6r.ż. 9,3 (7,2; 11,9): 14-18 r.ż.	Zachodnie Węgry	<18 r.ż.
Agnarsson 2013 [73]	1990-2010 (prospektywne)	b.d.	2,9 (1991-2000) 2,4 (2001-2010)	Islandia (pacjenci hospitalizowani)	<16 r.ż. (mediana: 13,7 lat)
Malmöborg 2013 [74]	1990-2007	b.d.	2002-2004: 1,2 (0,5; 2,4) 2005-2007: 4,5 (2,9; 6,7) 2002-2007: 2,8 (1,9; 4,0)*	Szwecja	<16 r.ż.
Müller 2013 [75]	2007-2009 (prospektywne)	b.d.	2,32 (1,71; 3,09)	Węgry	<18 r.ż. (średnia: 12,9 lat)
Martin-de-Carpí 2013 [76]	1996-2009 (retrospektywne)	b.d.	0,39 (0,27; 0,55) do 0,88 (0,69; 1,1)	Hiszpania (rejestr SPIRIT)	<18 r.ż. (mediana: 12,3 lat)
Henderson 2012 (abstrakt): [77]	1990-1995 2003-2008	b.d.	2003-2008: 2,06 1990-1995: 1,59	Szkocja	Dzieci i młodzież
Hope 2012 [78]	2000-2010	b.d.	1,1 (0,2; 3,7)	Irlandia	<16 r.ż.
Jakobsen 2011 [74] **	2007-2009	b.d.	3,1 (2,4; 4,0)**	Wschodnia Dania	<15 r.ż.
Lehtinen 2011 [74] **	1987-2003	b.d.	2003: 3,2 (2,0; 5,0)**	Południowa Finlandia	<18 r.ż.

Publikacja [źródła danych]	Okres zbierania danych	WZIG u dzieci i młodzieży		Kraj	Wiek
		Choro- bowość	Zapadalność na 100 000 na rok (95% CI)		
Gower-Rousseau 2009 [91]*	1988-2002	b.d.	0,8*	Francja	<16 r.ż.
Perminow 2009 [79]	2005-2007	b.d.	3,3 (0,6; 5,9); <16 r.ż. 3,6 (0,9; 6,2); <18 r.ż.	Południowo- Wschodnia Norwegia	0-16 r.ż. 0-18 r.ż.
Jakobsen 2009 [80]	1998-2006	b.d.	1998-2006: 1,6	Dania (badanie populacyjne)	<15 r.ż.
Orf 2009 [81]	1994-2005 (retrospektywne)	b.d.	2000-2005: 1,57 1994-2005: 1,14	Środkowa i Zachodnia Słowenia	0-18 r.ż.
Cachija 2008 [91]*	1993-2005	b.d.	1,85*	Malta	<15 r.ż.
Ott 2008 [91]*	2004-2006 (prospektywne)	b.d.	1,11*	Południowe Niemcy	<15 r.ż.
Aria Letamendia 2008 [82]	2001-2003	b.d.	0,87*	Hiszpania	<14 r.ż.
Linberg 2008 [91]*	1961-2005	b.d.	1,6*	Szwecja	<18 r.ż.
Perminow 2006 [91]*	1993-2004	b.d.	2,8*	Norwegia	<15 r.ż.
Sincic 2006 [91]*	2000-2004	b.d.	0,86*	Chorwacja	<14 r.ż.
Ahmed 2006 [84]	1996-2003 (prospektywne)	b.d.	1,5 (0,85; 2,74)	Południowa Walia	<16 r.ż. (mediana: 13 lat)
Turunen 2006 [91]*	1987-2003	b.d.	2,2 (1987 r.) – 3,2 (2003 r.)*	Finlandia	<18 r.ż.
Kolek 2004 [85]	1990-2001 (prospektywne)	b.d.	1990-1993: 0,68 1994-1997: 0,94 1998-2001: 1,84 1990-2001: 1,12	Czechy	≤15 r.ż.
van der Zaag-Loonen 2004 [91]*	1999-2001	b.d.	1,6*	Holandia	<18 r.ż.



Publikacja [źródła danych]	Okres zbierania danych	WZIG u dzieci i młodzieży		Kraj	Wiek
		Chorobowość	Zapadalność na 100 000 na rok (95% CI)		
Rodrigo 2004 [91]*	2000-2002	b.d.	1,63*	Hiszpania	<14 r.ż.
Hildebrand 2003 [86]	1990-2001	b.d.	Ogółem: 2,2 (1,6; 2,9) 1999-2001: 1,8 (0,9; 3,4)	Południowa Szwecja	<15 r.ż.
Urne 2002 [91]*	1998-2000	b.d.	1,8*	Dania	<15 r.ż.
Sawczenko 2001 [87]	1998-1999 (BPSU)	b.d.	1,0 - 2,0	Wielka Brytania	<16 r.ż.
<b>Inne państwa</b>					
Benchimol 2014 [88]	1994-2009 (retrospektywne)	b.d.	2002: 2,4 (1,8; 3,0): <18 r.ż. 2009: 4,1 (3,4; 4,9): <18 r.ż. 2002: 0,6 (0,2; 1,5): 0-5 r.ż. 2004: 0,9 (0,3; 1,8): 0-5 r.ż. 2002: 1,2 (0,5; 2,5): 6-9 r.ż. 2009: 2,2 (1,2; 3,8): 6-9 r.ż. 2002: 4,0 (3,0; 5,3): 10-17 r.ż. 2009: 7,2 (5,5; 8,4): 10-17 r.ż.	Kanada (Ontario)	<18 r.ż.
Al-Qabandi 2011 [89]	1998-2008 (retrospektywne)	b.d.	0,6 (0,34; 0,85)	Kuwejt	<15 r.ż. (średnia: 10,3 lat)
Malaty 2010 [90]	1991-2002	b.d.	1991-1996: 0,34 (0,20; 0,48*) 1997-2002: 0,45 (0,31; 0,60*)	Teksas	<17 r.ż.
Grieci 2009 [74]**	1997-2006 (retrospektywne)	b.d.	1997-2001: 10,6 2002-2006: 6,01 2005: 4,1 (3,3; 5,0)**	Kanada	≤17 r.ż.
Herrinton 2008 [91]*	1996-2002 (retrospektywne)	b.d.	2,9*	Stany Zjednoczone	<18 r.ż.
Pinsk 2007 [91]*	1985-2005 (retrospektywne)	b.d.	0,96*	Kanada	<16 r.ż.
Kugathasan 2003 [91]*	2000-2001	b.d.	2,14*	USA	<17 r.ż.

\*dane zaczerpnięte z przeglądu systematycznego Benchimol 2011; \*\*dane zaczerpnięte z badania Malmberg 2013; ^w populacji dzieci powyżej 8. r.ż. zapadalność za lata 2002-2007 wyniosła 4,6/100 000/rok; \* 96% przedział ufności

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 37 badań epidemiologicznych (zarówno retrospektywnych, jak

i prospektywnych), z czego aż 30 dotyczy krajów europejskich (tj. Czechy, Słowenia, Węgry, Chorwacja, Wielka Brytania, Islandia, Szwecja, Hiszpania, Szkocja, Irlandia, Dania, Finlandia, Francja, Norwegia, Malta, Holandia). Są to dane obejmujące okres od 2000 do 2012 r. (dane wcześniejsze zostały przedstawione w przeglądzie systematycznym *Benchmark 2011* [91]) dla populacji pediatrycznej z WZJG w wieku od 0 do 15-18 lat.

Zidentyfikowane wartości potwierdziły, że zapadalność w krajach europejskich jest bardzo mocno zróżnicowana - waha się w zależności od położenia geograficznego oraz wieku pacjenta, od około 0,6/100 000 (Kuwait) do 5,2/100 000 (Węgry) dzieci na rok. Badania *Lovasz 2014*, *Benchmark 2014* pokazują, że zapadalność poniżej 6 r.ż. (0,7/100 000) jest dużo niższa niż zapadalność dzieci powyżej 6 r.ż.

Z uwagi na powyższe ograniczenia, jak również brak danych dotyczących chorobowości na WZJG, autorzy niniejszej analizy przeprowadzili wyszukiwanie również dla populacji osób dorosłych. Tabela poniżej zawiera dane epidemiologiczne (pierwotne oraz wtórne) dla populacji osób dorosłych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabela 16 WZJG – aktualne (polskie oraz zagraniczne) dane epidemiologiczne (populacja osób dorosłych)

Publikacja [źródła danych]	Okres zbierania danych	Chorobowość (prevalence) na WZJG	Zapadalność na WZJG	Kraj	Komentarz
Polska					
<i>Wiercińska Drapala 2005</i> [92]	1900-2003	b.d.	1,8/100 000*	Polska	Dane z jednego szpitala (retrospektywne, pacjenci hospitalizowani).
<i>Łaszewska 2014</i> [7]	2008-2010	2008 r.: 0,08% 2009 r.: 0,11% 2010 r.: 0,12%		Polska	Polska (na podstawie próby danych z NFZ w 2008-2010 r.).
Świat					
<i>Renz 2015</i> [101]	2006-2014	od 2,42/100 000 (Rumunia) do 211,1/100 000 (Węgry)	od 0,97/100 000 (Rumunia) do 11,9/100 000 (Węgry)	Europa Wschodnia i Centralna (kraje CEE)	W zakresie badań epidemiologicznych włączono 17 badań z 7 państwa CEE (1951-2013).

Publikacja [źródła danych]	Okres zbierania danych	Chorobowość (prewalencja) na WZJG	Zapadalność na WZJG	Kraj	Komentarz
<i>Molodecky 2012</i> [93]	do 2008 r.	Europa: od 4,9 do 505/100 000 Ameryka Północna: do 249/100 000	Europa: od 0,6 do 24,3/100 000 Azja oraz Bliski Wschód: do 6,3/100 000 Ameryka Północna: do 19,2/100 000	Świat	Przegląd systematyczny, włączający dla WZJG 240 badań (161 dot. Zapadalności oraz 79 dot. chorobowości).
<i>Burisch 2014</i> [94]	2010	brak danych	Europa Zachodnia: 9,8/100 000 Europa Wschodnia: 4,6/100 000 Europa (ogółem): 8,2/100 000	Europa	Badanie populacyjne, prospektywne (pacjenci > 15 r.ż.).
<i>Lakatos 2011</i> [101]†	2006	211/100 000†	11,9/100 000†	Węgry	Prospektywne badanie populacyjne.
<i>Victoria 2009</i> [95]	2001-2005	22,61/100 000	4,48/100 000	Brazylia	Badanie populacyjne (pacjenci > 15 r.ż.).
<i>Laftus 2007</i> [10]	1990-2000	214/100 000	8,8/100 000	Stany Zjednoczone	Długoletnie badanie populacyjne.
<i>Abakar-Mahamat 2007</i> [83]	2002-2003	b.d.	9,50/100 000	Francja (Korsyka)	Zakres: 18 – 80 lat (mediana: 44 lata)
<i>Sincić 2006</i> [93]±	2000-2004	brak danych	4,6/100 000±	Chorwacja	Badanie populacyjne (retrospektywne).
<i>Gheorge 2004</i> [96]	2002-2004	2,42/100 000	0,97/100 000	Rumunia	Badanie prospektywne w populacji dorosłych.
<i>Sincić 2004</i> [97]**	1995-2001	53,9/100 000** (2001 r.)	3,9-5,9/100 000**	Chorwacja	Badanie populacyjne (retrospektywne).

£Przegląd systematyczny badań epidemiologicznych obejmujący wyszukliwanie do grudnia 2010 r.; ± badanie wtórne oceniające dostępność leczenia biologicznego w krajach Europy Środkowo-Wschodniej oraz przegląd systematyczny (wyszukiwanie obejmujące okres 2006- 2014 r.) w zakresie epidemiologii chorób IBD (w tym WZJG); ^ odsetek leczonych w próbie NFZ z 2010 r. \* w raporcie nie podano wskaźników zapadalności i chorobowości, wskazana zapadalność została oszacowana i przedstawiona w badaniu *Lakatos 2006* [97]; \*\*na podstawie *Lakatos 2006* [97]; †Na podstawie przeglądu *Molodecky 2012*; ‡Na podstawie przeglądu *Rencz 2015*

W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono aktualnych ogólnopolskich danych dotyczących badań epidemiologicznych oceniających częstość występowania WZJG u dorosłych. Zidentyfikowano kilka nieaktualnych, retrospektywnych badań z lat 70-80-tych<sup>1</sup> (z uwagi na swoją nieaktualność nie zostały one przedstawione w powyższej tabeli) bazujące na populacji pacjentów hospitalizowanych. Z kolei retrospektywne badanie *Wiercinska-Drapalo 2005* [92] dotyczy pacjentów hospitalizowanych z jednego szpitala i nie może stanowić wiarygodnych danych epidemiologicznych.

Jedynym aktualnym oraz wiarygodnym źródłem polskich danych dotyczących częstości występowania WZJG może być opracowanie *Łaszewska 2014* [7]. Podstawą analizy *Łaszewska 2014* była baza danych obejmująca świadczenia udzielone pacjentom przez jednostki opieki zdrowotnej w ramach umów zawartych z Narodowym Funduszem Zdrowia. Wartości dotyczące liczby leczonych na WZJG w latach 2008-2010 oszacowano w oparciu o liczbę 411 130 pacjentów. Z każdego województwa wyselekcjonowano próbę ok. 30 tys. osób. Znając odsetek osób korzystających corocznie w Polsce ze świadczeń finansowanych przez NFZ, dostosowano szacunki uwzględniające populację całego kraju do struktury ww. losowo wyselekcjonowanej próby (wykorzystano dane ostatniego Narodowego Spisu Powszechnego oraz dane zawarte w „Diagnozie Społecznej 2009” na temat częstości korzystania przez populację Polski ze świadczeń NFZ).

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest leczone w Polsce w 2010 r. u blisko 0,12% populacji ogólnej, co jest wartością zbliżoną w stosunku do chorobowości obserwowanej w badaniach różnych krajów (0,01%-0,1%). Przedział od 0,08% do 0,12% za lata 2008-2010 jest dużo węższy niż przedział wartości chorobowości na świecie, a tym samym wykazuje dużo większą precyzję. Wobec istotnego zróżnicowania częstości występowania WZJG w zależności od położenia geograficznego, dane uwzględnione w analizie powinny dotyczyć populacji polskiej.

---

<sup>1</sup> Chojecki Z. Epidemiology of ulcerative colitis in Poland. *Pol Med Sci Hist Bull.* 1964 Apr;7:53-6. Bartnik W, Regula J, Tomecki R, et al: Results of the treatment of ulcerative colitis during the past 28 years (in Polish). *Pol Arch Med. Wewn* 1985; 74: 340-345. Bielawski W, Butruk E, Gibinski K, et al: Nonspecific inflammatory intestinal diseases in Poland and throughout in world (in Polish). *Pol Arch Med Wewn* 1983; 70: 27-34. Marlicz K, Kopylow A, Cwajda H, et al: Organic diseases of the large intestine in the patients of three clinics of internal diseases and the Department of Internal Diseases of the City Hospital in Szczecin (in Polish). *Przeg Lek* 1975; 32: 452-456. Ruzyllo E, Bartnik W, Bakowska Z: Ulcerative colitis - epidemiological data and manifestation (in Polish). *Pol Arch Med Wewn* 1972; 49: 443-448.

## 12.2. Skale i poziomy rekomendacji

Tabela 17 Poziomy rekomendacji wg Oxford Center for Evidence-based Medicine [38]

Poziom	Opis
A	Co najmniej 1 metaanaliza, przegląd rekomendacji lub RCT oceniono jako 1++ (bezpośrednie odniesienie do populacji lub gdy źródłem dowodów są głównie badania ocenione jako 1+)
B	Źródłem dowodów są badania 2++ lub dowody z badań ocenianych jako 1++ lub 1+
C	Źródłem dowodów są badania 2+ lub dowody z badań ocenianych jako 2++
D	Poziom dowodów 4+ lub dowody z badań ocenianych jako 2+
1++	Metaanaliza wysokiej jakości, przegląd systematyczny RCT lub RCT obarczone niskim ryzykiem błędu
1+	Prawidłowo przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT obarczone niskim ryzykiem błędu
1-	Metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT obarczone wysokim ryzykiem błędu
2++	Przegląd systematyczny badań kliniczno kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obarczone niskim ryzykiem błędu
2+	badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obarczone niskim ryzykiem błędu
2-	badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obarczone wysokim ryzykiem błędu
3	Serie przypadków, opisy przypadków
4	Opinie ekspertów

Tabela 18 Poziomy rekomendacji Oxford Center for Evidence-based Medicine [30]

Poziom	OPIS
A	Silna rekomendacja Bezpośrednie dowody z poziomu I
B	Srednia rekomendacji Bezpośrednie dowody poziomu II lub ekstrapolowane z poziomu I
C	Słaba rekomendacja Bezpośrednie dowody poziomu III lub ekstrapolowane z poziomu II
D	Konsensus Ekspertyza oparta na ograniczonych dowodach
1a	Przegląd systematyczny (homogeniczny) z badań RCT
1b	Pojedyncze badania RCT (wąski przedział ufności)
1c	"All or None"
2a	Przegląd systematyczny (homogeniczny) z badań kohortowych

2b	Pojedyncze badanie kohortowe (uwzględniający badania RCT niskiej wiarygodności)
2c	Wyniki badań, badania ekologiczne
3a	Przegląd systematyczny (homogeniczny) z badań typu case-control
3b	Pojedyncze badania typu case-control
4	Serie przypadków (niskiej wiarygodności badania kohortowe i kliniczno kontrolne)
5	Opinia eksperta

Tabela 19 Poziomy rekomendacji SIGN [63]

Poziom	Opis
A	Co najmniej 1 metaanaliza, przegląd rekomendacji lub RCT oceniono jako 1++ (bezpośrednie odniesienie do populacji lub gdy źródłem dowodów są głównie badania ocenione jako 1+)
B	Źródłem dowodów są badania 2++ lub dowody z badań ocenianych jako 1++ lub 1+
C	Źródłem dowodów są badania 2+ lub dowody z badań ocenianych jako 2++
D	Poziom dowodów 4+ lub dowody z badań ocenianych jako 2+
1++	Metaanaliza wysokiej jakości, przegląd systematyczny RCT lub RCT obarczone niskim ryzykiem błędu
1+	Prawidłowo przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT obarczone niskim ryzykiem błędu
1-	Metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT obarczone wysokim ryzykiem błędu
2++	Przegląd systematyczny badań kliniczno kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obarczone niskim ryzykiem błędu
2+	badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obarczone niskim ryzykiem błędu
2-	badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obarczone wysokim ryzykiem błędu
3	Serie przypadków, opisy przypadków
4	Opinie ekspertów

### 12.3. Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego *Remsima*<sup>®</sup> [4]

#### Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup> 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

Produkt leczniczy *Remsima* 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 niereagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

#### Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

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

#### Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy *Remsima* jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

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

Produkt leczniczy Remsima 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.

#### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Remsima 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 Remsima 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.

#### Łuszczycyca

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).

## 12.4. Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki i stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii lekowych [60] i nielekowych [61]. Stan finansowania został przedstawiony zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem 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 [55].



### 12.4.1. Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego

W tej grupie znajdują się takie substancje jak: sulfasalazyna i mesalazyna.

#### Charakterystyka sulfalazyny

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę sulfasalazyny.

Tabela 20 Charakterystyka opcjonalnych technologii medycznych (sulfasalazyna)

Substancja czynna	Sulfasalazyna
Grupa ATC	A07EC
Mechanizm działania	Lek o działaniu bakteriostatycznym, przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. Modyfikuje skład jelitowej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego, hamuje syntezę PGE <sub>2</sub> i leukotrienów w przewodzie pokarmowym; wpływa również na jelitową syntezę IgA i IgG. Lek gromadzi się w dużych ilościach w wątrobie, płynie stawowym i ścianie przewodu pokarmowego. Po podaniu p.o. ok. 30% leku wchłania się w jelicie cienkim i bierze udział w krążeniu jelitowo-wątrobowym. 70% dociera do jelita grubego, gdzie pod wpływem flory bakteryjnej lek jest rozkładany do sulfapyridyny i mesalazyny (kwasu 5-aminosalicylowego). 30% powstałej mesalazyny wchłania się, ulega acetylacji w osoczu i jest wydalane z moczem. Z kolei sulfapyridyna wchłania się do krążenia ogólnego, jest metabolizowana w wątrobie do pięciu różnych metabolitów i wydalana częściowo z moczem, a częściowo z kałem. Maks. stężenie metabolitów sulfasalazyny we krwi pojawia się w ciągu 12–24 h po podaniu p.o. Stężenie sulfasalazyny w płynie stawowym jest takie samo, jak w surowicy. Sulfasalazyna i sulfapyridyna przenikają przez łożysko do pokarmu kobiecego.
Wskazanie	Leczenie ostrych napadów i zaostrzeń choroby Leśniowskiego - Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i odbytnicy. Podtrzymywanie remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i odbytnicy. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów niereagującego na niesteroidowe leki przeciwzapalne.
Dawkowanie i sposób podania	Dawkowanie ustala się zależnie od nasilenia choroby i ewentualnych działań niepożądanych. Tabletki należy zażywać w trakcie posiłków, popijając szklanką płynu. Tabletki dojelitowe należy połykać w całości, ponieważ otoczka tabletki zmniejsza niepożądane działania na układ żołądkowo-jelitowy. <b>Ostry napad wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i odbytnicy oraz choroba Leśniowskiego - Crohna</b> Dorosli i dzieci w wieku ponad 16 lat powinni zażywać od 2 do 4 tabletek 4 razy na dobę (1 g do 2 g). Dzieci w wieku powyżej 2 lat: podaje się dawkę 40 do 60 mg sulfasalazyny na kg masy ciała na dobę. Po osiągnięciu remisji należy dawkę stopniowo zmniejszać. <b>Podtrzymywanie remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i odbytnicy</b> Czas trwania leczenia nie jest ograniczony. Zalecana dawka podtrzymująca dla dorosłych i dzieci w wieku ponad 16 lat wynosi 1 tabletkę (500 mg) 4 razy na dobę. Dzieciom w wieku powyżej 2 lat podaje się 20 do 30 mg na kg masy ciała na dobę.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na sulfasalazynę lub inne składniki produktu leczniczego. Nadwrażliwość na sulfonamidy i salicylany. Ostra porfiria oraz granulocytopenia. Niedrożność dróg moczowych lub jelit. Nie należy stosować produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat z przewlekłą zapalną chorobą jelit, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania nie zostały ustalone.

#### Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną sulfalazyna.

Tabela 21 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę.

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności
Sulfasalazynum	Salazopyryn EN, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl.	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna produkty do stosowania doustnego	Katalog A1 <u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	Katalog A1	ryczałt
	Salazopyryn EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl.			30%	<u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> Choroba Leśniowskiego-Crohna, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.	ryczałt
	Salazopyryn EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt.			30%		ryczałt
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl.			30%		ryczałt
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl.			30%	<u>Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją:</u> choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt
	Sulfasalazin Krka, tabl. (powł., 500 mg, 50 tabl.			30%		ryczałt

### Charakterystyka mesalazyny

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę mesalazyny.

Tabela 22 Charakterystyka opcjonalnych technologii medycznych (mesalazyna)

Substancja czynna	Mesalazyna
Grupa ATC	A07EC
Mechanizm działania	Mechanizm działania mesalazyny nie jest w pełni wyjaśniony; najprawdopodobniej polega on na hamowaniu syntezy prostaglandyny PGE <sub>2</sub> , prostacykliny PGI <sub>2</sub> , tromboksanu A <sub>2</sub> , leukotrienu B <sub>4</sub> i hamowaniu reakcji utleniania w błonie śluzowej okrężnicy. Preparaty mesalazyny do stosowania p.o. we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego uwalniają czynną substancję dopiero w końcowym odcinku jelita cienkiego lub w okrężnicy, gdzie w niewielkim stopniu ulega ona wchłanianiu do krwi (stężenie w surowicy jest małe). Mesalazyna działa miejscowo i jest wydalana w większości z kałem. Po podaniu p.o. lub p.r. ok. 10–30% dawki dobowej jest wydalane z moczem. Mesalazyna jest acetylowana w ścianie jelita i w wątrobie, a metabolity są wydalane głównie przez nerki. t <sub>1/2</sub> mesalazyny wynosi 0,5–1,5 h, t <sub>1/2</sub> metabolitów wynosi 5–10 h. Z białkami osocza mesalazyna wiąże się w 40–50%, natomiast metabolity w ok. 80%.
Wskazanie	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego o przebiegu łagodnym i umiarkowanym (jako leczenie zaostrzeń choroby i w okresach remisji). Choroba Leśniowskiego - Crohna.
Dawkowanie i sposób podania	P.o. Dorośli. W ostrym rzucie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego i Crohna 1,5–4,5 g/d w 3–4 daw. podz. do czasu uzyskania remisji. W leczeniu podtrzymującym remisję wrzodziejącego zapalenia jelita grubego 1,5–2 g/d w daw. podz. U dzieci po 12. rż. 20–30 mg/kg mc./d w daw. podz. Tabletki należy przyjmować 1 h przed jedzeniem i połykać w całości, popijając szklanką wody. Leczenie trwa 8–12 tyg. P.r. zwykle 0,5 g 2–3 x/d lub 1 g 1–2 x/d przez ok. 8–12 tyg. W leczeniu zapobiegawczym 0,25 g 2–3 x/d. U dzieci 20–30 mg/kg mc./d w daw.

Substancja czynna	Mesalazyna
Przeciwwskazania	<p>podz. Wiewka "p". W Leczeniu wrzodziejacego zapalenia esicy i doodbytnicy u doroslych przed snem 1 g lub 4 g.</p> <p>Nadwrazliwosc na ktorykolwiek skladnik preparatu lub na salicylany, czynka niewydolnosc watroby i/lub nerek, skaza krwotoczna, czynna choroba wrzodowa zoladka i/lub dwunastnicy. Nalezny zachowac szczegolna ostroznosc u chorych z zaburzeniami czynnosci watroby i/lub nerek, u chorych stosujacych leki zaburzajace czynnosc ukkladu krwiotworczego, osob w podeszlym wieku (ze wzgledu na zaburzenia czynnosci nerek, zwzencenia odzwiernika zoladka), chorych z zaburzeniami czynnosci pluc (szczegolnie u chorych z astma). W trakcie leczenia, zwlaszcza w jego poczatkowym okresie, nalezny kontrolowac parametry czynnosci nerek. W postaci tabletek dojelitowych lub czopkow nie stosowac u dzieci do 12. rz., natomiast w postaci zawiesiny doodbytniczej - u noworodkow, niemowlat i malych dzieci (brak wystarczajacych badan).</p>

### Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną mesalazyna.

Tabela 23 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających mesalazynę.

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka (leku, opakowanie)	Grupa limitowa	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności
Mesalazinum	Asamax 250, tabl. dojel.	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	Katalog A1  Zakres wskazań objętych refundacją: Choroba Leśniowskiego-Crohna, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.	ryczałt
	Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg			ryczałt
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg			ryczałt
	Pentasa, granuliat o przedłużonym uwalnianiu, 1 g			ryczałt
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g			ryczałt
	Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl.			ryczałt
	Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl.	ryczałt		
	Asamax 250, czopki, 250 mg, 30 czop.	12.2, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - stałe postacie farmaceutyczne	Katalog A1  Zakres wskazań objętych refundacją: Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	ryczałt
	Asamax 500, czopki, 500 mg, 30 czop.			ryczałt
	CrohnaX, czopki, 250 mg, 30 czop.			ryczałt
	Pentasa, czopki, 1000 mg, 28 czop.			ryczałt
	Pentasa, czopki, 1000 mg, 10 czop.			ryczałt
	Salofalk 1 g, czopki, 1 g, 30 czop.			ryczałt

Saiofalk 250, czopki, 250 mg, 30 czop.			ryczałt
Saiofalk 500, czopki, 500 mg, 30 czop.			ryczałt
Pentasa, zawiesina doodbytnicza, 1 g/100 ml, 7szt. a 100ml	12.3, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - płynne postacie farmaceutyczne	Katalog A1	ryczałt
Saiofalk, zawiesina doodbytnicza, 4 g/60 ml, 7 but a 60 ml		Zakres wskazań objętych refundacją: Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	ryczałt

### 12.4.2. Glikokortykosteroidy

W tej grupie znajdują się takie substancje jak: hydrokortyzon, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon.

#### Charakterystyka hydrokortyzonu

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę hydrokortyzonu.

Tabela 24 Charakterystyka alternatywnych technologii (hydrokortyzon)

Substancja czynna	Hydrokortyzon
Grupa ATC	D07AA, H02AB, S01BA, D07CA, D07XA, S01CA, S02CA, S03CA, A07EA, D07BA, C05AA
Mechanizm działania	Główny kortykosteroid kory nadnerczy otrzymywany syntetycznie. W stężeniu fizjologicznym zapewnia równowagę metaboliczną gospodarki białkowo-węglowodanowej, zwiększa wytwarzanie glikogenu i rozpad białek w wątrobie, a także powoduje mobilizację tłuszczów i zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. Wykazuje niewielką aktywność mineralokortykosteroidową: zatrzymuje w organizmie sód i chlor, zwiększa wydalanie wapnia, potasu i fosforu z moczem. Przejściowo hamuje podwzgórze i przysadkę. W większych stężeniach wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne i przeciwświądowe. Wpływa objawowo na rozwój zapalenia, nie działając na przyczynę. Zmniejsza gromadzenie się leukocytów i ich adhezję do śródbłonka, hamuje proces fagocytozy i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili, monocytów, blokuje zależne od IgE wydzielanie histaminy i leukotrienów. Hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: interferonu- $\gamma$ , Interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF. Hamując aktywność fosfolipazy A <sub>2</sub> poprzez lipokortynę, nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego, a w konsekwencji do syntezy mediatorów zapalenia (leukotrienów i prostaglandyn). Hamuje przepuszczalność naczyń kapilarnych, zmniejsza obrzęk. Hamuje procesy immunologiczne i wytwarzanie przeciwciał. Pobudza wydzielanie żołądkowe. Stosowany miejscowo wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwuczuleniowe, przedwobrzękowe i przedświądowe. Wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, $t_{max}$ wynosi 1 h. W ponad 90% wiąże się z białkami osocza. Działanie lecznicze utrzymuje się przez 6 h, a $t_{1/2}$ wynosi 1,5 h. Hydrokortyzon nie przenika przez łożysko i barierę krew-mózg. Wydalany jest głównie z moczem.
Wskazanie	Dawki fizjologiczne stosuje się w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy, niedoczynności przysadki, zespole Nelsona (po adrenalectomii) oraz we wrodzonym przeroście nadnerczy. Leczenie poza substytucyjne obejmuje różne postacie wstrząsu, choroby o etiologii autoimmunologicznej, choroby alergiczne (m.in. astma oskrzelowa, kontaktowe i atopowe zapalenie skóry, odczyn polekowe, alergiczny nieżyt nosa), hiperkalcemię (np. w przebiegu chorób nowotworowych), płamice małopłytkowe, autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną, erytroblastopenię, wrodzoną niedokrwistość hipoplastyczną, leczenie paliatywne chłoniaków i białaczek u dorosłych, leczenie ostrych białaczek u dzieci, ostrą fazę lub zaostrzenie chorób reumatoidalnych, pęcherzycę, zespół Stevensa i Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, łuszczycę oraz ciężkie kojątkowe

Substancja czynna	Hydrokortyzon
	zapalenie skóry. Hydrokortyzon ma także zastosowanie w leczeniu zespołu nerczycowego, ostrego reumatycznego zapalenia m. sercowego, toczenia rumieniowatego trzewnego, zapalenia wielomięśniowego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego i Crohna (w ostrej fazie), sarkoidozy objawowej, opornego na leczenie zespołu Löfflera, berylozy, zachyłstowego zapalenia płuc, gruźlicy opon mózgowo-rdzeniowych oraz innych ciężkich postaci gruźlicy: wysiękowego gruźliczego zapalenia błon surowiczych, ciężkiej gruźlicy prosówkowej, rozległego gruźliczego zapalenia płuc (równocześnie z leczeniem swoistym), włósnicy, ciężkich chorób alergicznych i zapalnych oczu zarówno ostrych, jak i przewlekłych. Leczenie miejscowe: ostre stany zapalne pochodzenia uczuleniowego, ukąszenia owadów, zaniedbane zmiany łuszczycowe i łuszczyca skóry owłosionej, toczeń rumieniowaty układowy, rumień wielopostaciowy, łojotokowe zapalenie skóry, liszaj płaski z nasilonym świądem, oparzenia I i II stopnia, skórne odczyny polekowe.
Dawkowanie i sposób podania	Indywidualne, w zależności od potrzeb i stanu chorego. P.o. W ostrych stanach zapalnych 60–120 mg/d, w przewlekłym leczeniu substytucyjnym 20–30 mg/d w jednej dawce rano lub 20 mg rano i 10 mg między godziną 15.00 a 16.00 (zgodnie z dobowym rytmem wydzielania hormonu); u dzieci 15–20 mg/m <sup>2</sup> pc./d w daw. podz. Zwiększyć dawkę w warunkach stresu fizycznego i psychicznego. Odstawienie lub zmniejszanie dawki leku powinno się odbywać stopniowo pod kontrolą lekarza. Pozajelitowo podaje się wodorobursztynian hydrokortyzonu. Dorośli: 100–150 mg/dawkę, maks. 1,5 g/d, początkowo co 4 h, a następnie co 8–12 h. W stanach zagrożenia życia podaje się 100–500 mg/dawkę (wstrzykiwać przez ok. 30 s). Dawkę można powtórzyć 1, 3, 6 i 10 h po poprzednim wstrzyknięciu, a następnie co 8–12 h. Dzieci do 5. rż. 8–10 mg/kg mc./d. Dzieci starsze 4–8 mg/kg mc./d. Dawki można zwiększyć w zależności od stanu (np. wstrząs). Dostawowo/okołostawowo octan hydrokortyzonu 25–50 mg, w przypadkach o cięższym przebiegu dawkę można zwiększyć do 100 mg jednorazowo, w razie potrzeby powtarzać co 3–5 dni. W preparatach do stosowania miejscowego stosuje się 17- $\alpha$ -maślan hydrokortyzonu lub octan hydrokortyzonu. Leczenie miejscowe: zmiany skórne smarować kilka razy na dobę niewielką ilością preparatu, a po uzyskaniu poprawy 2–3 $\times$ /tydzień, nie dłużej niż 10–14 dni. W przypadku chorób o etiologii bakteryjnej konieczne jest stosowanie antybiotykoterapii.
Przeciwwskazania	Nie ma przeciwwskazań do terapii substytucyjnej. Bieżącym przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na składniki preparatu. W długotrwałym leczeniu względnymi przeciwwskazaniami są: czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zapalenie uchyłka jelita grubego, zaawansowana osteoporoza, cukrzyca, grzybice narządowe, czynna gruźlica – z wyjątkiem sytuacji, o których mowa we wskazaniach, ostre choroby wirusowe, stany psychotyczne, zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu BCG, jaskra, zespół Cushinga, nadciśnienie tętnicze, zakrzepy żyłne, <i>myasthenia gravis</i> , trądzik, zmiany skórne wokół ust. Hydrokortyzonu nie należy stosować 8 tyg. przed szczepieniami ochronnymi i 2 tyg. po nich. W ciężkich zakażeniach i gruźlicy hydrokortyzon można stosować wyłącznie równoległe z leczeniem przyczynowym.

### Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną hydrokortyzon. Aktualnie w leczeniu WZJG nie jest refundowany żaden produkt leczniczy zawierający hydrokortyzon.

Tabela 25 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających hydrokortyzon.

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w programie lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Hydrocortisonum	Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g, 15g	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	Katalog A1 <u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	50%

	Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml, 20 ml		<b>Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją:</b> Powikłania skórne u chorych na nowotwory w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%
--	--	--	---	-----

### Charakterystyka prednizonu

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę prednizonu.

Tabela 26 Charakterystyka opcjonalnych technologii (prednizon)

Substancja czynna	Prednizon
Grupa ATC	A07EA, H02AB
Mechanizm działania	Syntetyczna pochodna kortyzonu, wykazująca działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne dłuższe i ok. 3,5 razy silniejsze niż kortyzon, natomiast słabsze działanie mineralotropowe. Na rozwój zapalenia wpływa objawowo, nie działając na przyczynę. Zmniejsza gromadzenie się leukocytów i ich adhezję do śródbłonna, hamuje proces fagocytozy i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili, monocytów, blokuje zależne od IgE wydzielanie histaminy i leukotrienów. Hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: Interferonu $\gamma$ , interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF. Hamując aktywność fosfolipazy A <sub>2</sub> poprzez lipokortynę, nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego, a w konsekwencji do syntezy mediatorów zapalenia (leukotrienów i prostaglandyn). Hamuje przepuszczalność naczyń kapilarnych, zmniejsza obrzęk. Wpływa antyanabolicznie na przemianę białkową, nasila glukoneogenezę, hamuje odczyn łąkotkankowy, nieznacznie zatrzymuje sód i wodę w organizmie, zwiększa wydalanie potasu. Hamuje wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego. Hamuje czynność podwzgórza i przysadki. Podany p.o. wchłania się łatwo. Jego dostępność biologiczna wynosi 70–91%, pokarm zwalnia wchłanianie, ale nie wpływa na całkowitą dostępność biologiczną leku. Z białkami surowicy wiąże się w ok. 73–77% niezależnie od stężenia. Ulega szybko biotransformacji w wątrobie do prednizolonu, który wiąże się z białkami w 90–95% w stężeniu poniżej 200 ng/ml, a w stężeniu powyżej 1 $\mu$ g/ml w ok. 70%. $t_{1/2}$ dla prednizonu wynosi ok. 1 h, dla prednizolonu 3,2–4 h. Jest metabolizowany w wątrobie i wydalany przez przewód pokarmowy. Przez nerki wydalany jest w 1–5% i 10–20% jako prednizolon. Zarówno prednizon, jak i prednizolon przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany do pokarmu kobiecego w ok. 1%.
Wskazanie	Leczenie objawowe: zaburzenia endokrynologiczne (ostre nieropne zapalenie gruczołu tarczowego, hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych); choroby reumatyczne (wspomagająco i zwykle krótkotrwałe) – łuszczycowe zapalenie stawów, RZS, początkowy okres choroby reumatycznej, ostre zapalenie kaletki maziowej, ostre nieswoiste zapalenie kaletki maziowej, ostre dnawe zapalenie stawów; kolagenozy – toczeń układowy, RZS; choroby skóry – pęcherzyce, ciężki rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, ciężka łuszczycyca; choroby alergiczne – postaci ciężkie: astma, kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, choroba posurowicza, reakcje nadwrażliwości na leki; ostre i przewlekłe alergiczne i zapalne procesy ciężkiego stopnia dotyczące gałki ocznej; przewlekłe choroby przewodu pokarmowego – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego i Crohna, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroby układu oddechowego – sarkoidoza, zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli, zachyłkowe zapalenie płuc, piorunująca lub rozsiana gruźlica z równoczesną chemioterapią; choroby hematologiczne – niedokrwistość hemolityczna nabyta, niedokrwistość aplastyczna wrodzona, wtórna małopłytkowość; choroby nowotworowe – jako postępowanie paliatywne: białaczki i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci; zespół nerczycowy bez mocznicy samoistny lub w przebiegu LED w celu wywołania diurezy i/lub zmniejszenia białkomoczu; gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z blokiem podpajęczynówkowym z równoczesną chemioterapią; włósnica zlokalizowana w OUN lub w m. sercowym; w tęczu jako leczenie wspomagające.
Dawkowanie i sposób podania	indywidualne i zmienne, w zależności od etiologii choroby, stanu ogólnego pacjenta, tolerancji i reakcji na lek. Zwykle początkowo podaje się dawki większe, a następnie stopniowo się je zmniejsza. Podawanie prednizonu powinno się odbywać zgodnie z rytmem dobowym wydzielania nadnerczy. Podczas długotrwałej terapii lek odstawia się stopniowo, w przypadku

Substancja czynna:	Prednizon
Przeciwwskazania	<p>dużych dawek" zmniejsza się o 1 mg na miesiąc, w trakcie krótkiego okresu leczenia o 2,5-5 mg co 2-7 dni. Jeśli jest podawany w dawce 30 mg/d krócej niż 7 dni, można go odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka-nadnercza. Dorośli i dzieci po 14. rż.: p.o. początkowo 5-60 mg/d, za bezpieczną dawkę podtrzymującą uważa się 5-10 mg/d. Dzieci do 14. rż.: p.o. początkowo 1-2,5 mg/kg mc./d; w niektórych przypadkach podaje się do 5 mg/kg mc./d. Leczenie podtrzymujące należy prowadzić jak najkrócej.</p> <p>Nadwrażliwość na lek. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, niewydolność nerek, osteoporoza, zakażenia bakteryjne, wirusowe, zakażenia grzybicze układu oddechowego i oczu, pelczakowica, czynna gruźlica (z wyjątkiem sytuacji wymienionych we wskazaniach), jaskra z zamykającym się i otwartym kątem przesączania, zaburzenia psychiczne. W terminie 8 tyg. przed szczepieniami ochronnymi, 2 tyg. po szczepieniach. Do względnych przeciwwskazań należą: choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, ostra i przewlekła niewydolność serca, cukrzyca, choroba zakrzepowo-zatorowa, podeszły wiek, gruźlica w wywiadzie.</p>

### Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną prednizon.

Tabela 27 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających prednizon

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg, 20 tabl.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	Katalog A1  <u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> Nowotwory złośliwe	bezpłatnie	Katalog A1  <u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.  <u>Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją:</u> Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt
	Encorton, tabl., 5 mg, 20 tabl.			bezpłatnie		ryczałt
	Encorton, tabl., 5 mg, 100 tabl.			bezpłatnie		ryczałt
	Encorton, tabl., 10 mg, 20 tabl.			bezpłatnie		ryczałt
	Encorton, tabl., 20 mg, 20 tabl.			bezpłatnie		ryczałt

## Charakterystyka prednizolonu

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę prednizolonu.

Tabela 28 Charakterystyka alternatywnych technologii (prednizolon)

Substancja czynna	Prednizolon
Grupa ATC	D07XA, D07CA, D07BA, D07AA, A07EA, S01BA, S01CA, H02AB
Mechanizm działania	<p>Syntetyczny glikokortykosteroid pochodna kortyzonu, wykazujący działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i hamujące reakcje alergiczne. Działanie przeciwzapalne 5 mg prednizolonu jest równoważne działaniu 20 mg hydrokortyzonu, 0,75 mg deksametazonu oraz 0,6 mg betametazonu. Działanie mineralokortykoidowe prednizolonu stanowi ok. 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon wpływa objawowo na rozwój zapalenia, nie działając na przyczynę. Zmniejsza gromadzenie się leukocytów i ich adhezję do śródbłonna, hamuje proces fagocytozy i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili, monocytów i blokuje zależne od IgE wydzielanie histaminy i leukotrienów. Hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: Interferonu <math>\gamma</math>, interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-<math>\alpha</math>, GM-CSF. Hamując aktywność fosfolipazy A<sub>2</sub> poprzez lipokortynę, nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego, a w konsekwencji do syntezy mediatorów zapalenia (leukotrienów i prostaglandyn). Hamuje przepuszczalność naczyń kapilarnych, zmniejsza obrzęk. Nasila działanie egzo- i endogennych katecholamin. Poprzez sprzężenie zwrotne ujemne blokuje wydzielanie ACTH (może prowadzić do rozwoju niedoczynności kory nadnerczy). Wpływ na gospodarkę węglowodanową przejawia się w postaci zwiększenia glikemii, zmniejszenia zużycia glukozy i zwiększenia zawartości glikogenu w wątrobie. Wykazuje wpływ na gospodarkę białkową (nasila katabolizm i wtórnie zwiększa ilość kwasu moczowego i azotu w moczu), na gospodarkę tłuszczową (nasila lipolizę, zwiększa uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, w trakcie długotrwałego stosowania prowadzi do nieprawidłowej redystrybucji tłuszczu i charakterystycznego rozmięszczenia tkanki tłuszczowej), wpływa na gospodarkę wodno-elektrolitową (zwiększa kaliurię, zatrzymuje sód i wodę w ustroju), nasila resorpcję i upośledza tworzenie tkanki kostnej, zmniejsza wchłanianie jonów wapnia z przewodu pokarmowego i nasila kaliurię (może prowadzić do zahamowania wzrostu u dzieci i do rozwoju osteoporozy). Podany p.o. wchłania się dobrze, pokarm zwalnia wchłanianie, ale nie wpływa na całkowitą dostępność biologiczną leku. Dostępność biologiczna po podaniu p.o. wynosi 70–95%. Z białkami osocza wiąże się w 90–95% w stężeniu poniżej 200 ng/ml i ok. 70% w stężeniu powyżej 1 <math>\mu\text{g/ml}</math>. Zmniejszenie stopnia wiązania z białkami w takich stanach, jak: hipalbuminemia, w przebiegu marskości wątroby, zespołu nerczycowym, w podeszłym wieku, nadczynność tarczycy. <math>t_{1/2}</math> wynosi 1,7–2,7 h (ulega skróceniu w nadczynności tarczycy, wydłużeniu u osób w podeszłym wieku). Lek jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z żółcią oraz moczem w 17–35%. Przenika przez barierę łożyska i jest wydzielany do pokarmu kobiecego w ok. 1%. Po podaniu p.o. efekt działania pojawia się po ok. 1–2 h. Trimetylooctan prednizolonu jest pochodną wyłącznie do stosowania miejscowego. Dobrze przenika do skóry właściwej. Prawie się nie wchłania do krążenia ogólnego. Wodorobursztynian prednizolonu – pochodna rozpuszczalna w wodzie do stosowania pozajelitowego.</p>
Wskazanie	<p>Leczenie objawowe: hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych; choroby tkanki łącznej (wspomagająco i zwykle krótkotrwale) – łuszczycowe zapalenie stawów, RZS, toczeń układowy, początkowy okres choroby reumatycznej, ostre nieswoiste zapalenie kaletki maziowej, ostre dnawe zapalenie stawów; choroby skóry – pęcherzyce, ciężki rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, ciężka łuszczycy; choroby alergiczne – postaci ciężkie w przebiegu: astmy, kontaktowego zapalenia skóry, atopowego zapalenia skóry, choroby posurowiczej, reakcje nadwrażliwości na leki; ostre i przewlekłe alergiczne i zapalne procesy ciężkiego stopnia dotyczące gałki ocznej; przewlekłe choroby przewodu pokarmowego – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego i Crohna; choroby układu oddechowego – sarkoidoza, zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli, zachyłkowe zapalenie płuc, piorunująca lub rozsiana gruźlica z równoczesną chemioterapią; choroby hematologiczne – niedokrwistość hemolityczna nabyta, niedokrwistość aplastyczna wrodzona, wtórna małopłytkowość; choroby nowotworowe – jako postępowanie paliatywne: białaczki i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci; zespół nerczycowy bez mocznicy samoistny lub w przebiegu tocznia rumieniowatego trzewnego (LED) w celu wywołania diurezy i/lub zmniejszenia białkomoczu; gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z blokiem podpajęczynówkowym z równoczesną chemioterapią; włósnica zlokalizowana w OUN lub w m. sercowym; w tężcu jako leczenie wspomagające. Wodorobursztynian prednizolonu; stosowany</p>



Substancja czynna	Prednizolon
Dawkowanie i sposób podania	<p>we wstrząsie anafilaktycznym, pourazowym (w urazach wielonarządowych), pochodzenia sercowego, w ciężkich przypadkach chorób zakaźnych, obrzęku mózgu, obrzęku płuc (spowodowanym toksycznym uszkodzeniem płuc), w oparzeniach, ostrych zatruciach u dzieci, w stanie astmatycznym, zapaleniu krtani ze znacznym obrzękiem oraz w ostrej niewydolności kory nadnerczy. W okulistyce: przewlekłe nietypowe alergiczne zapalenia spojówek i brzegów powiek, zapalenie rogówki (bez uszkodzeń nabłonka), zapalenie nadtwardówki i twardówki, zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, stany zapalne po urazach lub zabiegach chirurgicznych.</p> <p>Dawkowanie indywidualne. Zwykle rozpoczyna się od dużych dawek, a następnie stopniowo się je zmniejsza. Podawanie prednizolonu powinno odbywać się zgodnie z rytmem dobowym wydzielania hormonów przez korę nadnerczy. W sytuacji stresowej (zakażenie, zabieg) może być konieczne zwiększenie dawki. Dawki podtrzymujące podaje się w godzinach rannych codziennie lub (gdy jest to możliwe) co drugi dzień. W trakcie długo trwającego leczenia ze względu na supresję wydzielania endogennych kortykosteroidów, lek należy odstawiać stopniowo. Schemat zmniejszania dawek zależy od wskazania, stanu pacjenta, tolerancji i okresu leczenia. W leczeniu dużymi dawkami zmniejsza się dawki zwykle o 1 mg/kg mc. w krótkim okresie leczenia o 2,5–5 mg co 2–7 dni. Jeśli lek był podawany w dawce 30 mg/d krócej niż 7 dni, można go odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadkowo-nadnerczowej. Ogólne schematy leczenia: dorośli i dzieci po 14. rż.: p.o. początkowo 5–60 mg/d, w niektórych przypadkach początkowa dawka dobową może być większa. Dzieci do 14. rż.: p.o. początkowo 1–2,5 mg/kg mc./d, w niektórych przypadkach do 5 mg/kg mc./d. Leczenie podtrzymujące powinno być prowadzone możliwie krótko. W leczeniu przewlekłym dawkę obliczoną na 48 h można podawać o godzinie 8.00 rano co 2. dzień. Obserwować chorego przez rok po zaprzestaniu długotrwałej terapii glikokortykosteroidami. Wodorobursztynian prednizolonu jest przeznaczony do podawania i.v. (powoli), we wlewie kroplowym oraz i.m. W stanach zagrożenia życia podaje się 1–3 g, a następnie dawkę zmniejsza się w zależności od stanu klinicznego, podając 250–500 mg co 4–12 h. Dawka dla dzieci wynosi ok. 3 mg/kg mc. W ostrej niewydolności nadnerczy podaje się początkowo 50–100 mg. Trimetylooctan prednizolonu jest przeznaczony do stosowania miejscowego – zmienione miejsca na skórze smarować 2–3 ×/d. W okulistyce 1–2 krople 2–4 ×/d do worka spojówkowego. Nie stosować dłużej niż 2 tyg.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na lek. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, niewydolność nerek, osteoporoza, zakażenia bakteryjne, wirusowe, zakażenia grzybicze układowe i oczu, pelzakowica, gruźlica (z wyjątkiem wcześnie wymienionych wskazań), jaskra, zaburzenia psychiczne. Nie stosować 8 tyg. przed szczepieniami ochronnymi, 2 tyg. po szczepieniach. Do względnych przeciwwskazań należą: choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, ostra i przewlekła niewydolność serca, cukrzyca, choroba zakrzepowo-zatorowa, podeszły wiek, gruźlica w wywiadzie. W postaci kropli do oczu dodatkowo: ubytki nabłonka rogówki, rany rogówki.</p>

## Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną prednizolon.

Tabela 29 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających prednizolon.

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności
Prednizolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	B2.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizolon	<p>Katalog A1</p> <p><u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u></p> <p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p>	ryczałt

			<p><b>Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją:</b></p> <p>Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia.</p>	
--	--	--	--	--

### Charakterystyka metyloprednizolonu

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę metyloprednizolonu.

Tabela 30 Charakterystyka opcjonalnych technologii (metyloprednizolon)

Substancja czynna	Metyloprednizolon
Grupa ATC	D07AC, H02AB
Mechanizm działania	<p>Glikokortykosteroid syntetyczny o silnym i długotrwałym działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. W porównaniu z prednizolonem wykazuje silniejsze działanie przeciwzapalne, natomiast w mniejszym stopniu wpływa na zatrzymanie sodu i wody w organizmie. Na rozwój zapalenia wpływa objawowo, nie działając na przyczynę. Zmniejsza gromadzenie się leukocytów i ich adhezję do śródbłonka, hamuje proces fagocytozy i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili, monocytów, blokuje zależne od IgE wydzielanie histaminy i leukotrienów. Hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: interferonu <math>\gamma</math>, interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-<math>\alpha</math>, GM-CSF. Hamując aktywność fosfolipazy A<sub>2</sub> poprzez lipokortynę, nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego, a w konsekwencji do syntezy mediatorów zapalenia (leukotrienów i prostaglandyn). Hamuje przepuszczalność naczyń kapilarnych, zmniejsza obrzęk. Działa głównie wewnątrzkomórkowo: na poziomie DNA modyfikuje syntezę niektórych enzymów i dlatego szczyt działania farmakologicznego występuje z opóźnieniem w stosunku do szczytowych stężeń we krwi. Glikokortykosteroidy nasilają katabolizm białek i glukoneogenezę. Powodują ponadto lipolizę, głównie w obrębie kończyn, a w obrębie klatki piersiowej, szyi i głowy – lipogenezę. Dawka 4 mg metyloprednizolonu jest równoważna dawce 20 mg hydrokortyzonu. Po podaniu w postaci wlewu do jelita cienkiego stwierdzono, że lek wchłania się głównie w odcinku bliższym jelita cienkiego. Po podaniu <i>i.m.</i> 40 mg octanu metyloprednizolonu maks. stężenie osiąga po 7–8 h, <math>t_{1/2}</math> wynosi ok. 69 h, a działanie utrzymuje się 4–8 dni. Po podaniu dostawowym octanu metyloprednizolonu w dawce 80 mg maks. stężenie stwierdza się 4–8 h po podaniu, dyfunduje do krwi przez ok. 7 dni. Wodorobursztynian metyloprednizolonu podany <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> maks. stężenie w surowicy osiąga po 30 min, a <math>t_{1/2}</math> wynosi 2,3–4 h. Odpowiedź kliniczną obserwuje się na ogół po upływie 4–6 h od podania, w leczeniu astmy pierwsze korzystne efekty mogą wystąpić po ok. 1–2 h. Metyloprednizolon jest metabolizowany w wątrobie, powstałe produkty są wydalane głównie z moczem w postaci glukuronianów, siarczanów i związków niesprzężonych.</p>
Wskazanie	<p><i>i.v.</i>, <i>i.m.</i> lub <i>p.o.</i> Leczenie chorób reumatycznych, zapalenia stawów (łuszczykowego, ostrego dnawego lub reumatoidalnego), zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów, zapalenia błony lub kaletki maziowej, kolagenoz, chorób alergicznych o ciężkim przebiegu (astma oskrzelowa, kontaktowe i AZS, choroba posurowicza, uogólnione odczyny polekowe), chorób hematologicznych (małopłytkowość, agranulocytoza), autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej, ziarniniaka limfatycznego, białaczki limfatycznej, szplikowej i in.), zespołu nerczycowego, sarkoidozy, berylozy, ciężkiej postaci gruźlicy płuc i opon mózgowo-rdzeniowych, alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, zachyłkowego zapalenia płuc, zapalenia wątroby, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego i Crohna, chorób dermatologicznych (pęcherzyca, ciężki rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, ciężkie łojotokowe zapalenie skóry, ciężka łuszczyca), ciężkich ostrych i przewlekłych alergicznych lub zapalnych chorób oczu oraz w orbitopatii tarczycowej (Gravesa). Ma zastosowanie również po przeszczepieniu narządów (uzupełnienie leczenia immunosupresyjnego), w obrzęku mózgu związanym z obecnością</p>

Substancja czynna	Metylprednizolon
Dawkowanie i sposób podania	<p>guza, we włósnicy z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego oraz w epizodach zaostrzeń w stwardnieniu rozsianym, Wrodzony przerost nadnerczy, nieropne zapalenia tarczycy, hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej. Bursztynian metyloprednizolonu znajduje ponadto zastosowanie w: profilaktyce i leczeniu wymiotów spowodowanych chemioterapią, we wstrząsie, ostrych urazach kręgosłupa w okresie do 8 h po urazie. Podawanie do jam maziówkowych lub tkanek miękkich (m.in. wstrzyknięcia okołostawowe i dokałektkowe): zapalenie błony maziowej w zwyrodnieniowej chorobie stawów, RZS, ostre i podostre zapalenie kaletki maziowej, zapalenie nadkłykcia, ostre zapalenie stawów w przebiegu dny, ostre nieswoiste zapalenie pochewek ścięgniętych, pourazowa choroba zwyrodnieniowa stawów. Podawanie do ognisk zmian patologicznych, m.in. bliznowiec, toczeń rumieniowaty przewlekły, ziarniniak pierścieniowy, tysienie plackowate, łuszczyca zwykła, wyprysk, ganglion, lipodystrofia cukrzycowa. Wlewki doodbytnicze: wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Zewnętrznie w wyprysku i kontaktowym zapaleniu skóry.</p> <p>Dorośli. P.o. – zwykle leczenie rozpoczyna się od dawek 4–48 mg/d. Przy długotrwałym stosowaniu należy zmniejszyć dawkę do najmniejszej skutecznej. W niektórych sytuacjach klinicznych konieczne może być stosowanie większych dawek (m.in. stwardnienie rozsiane 200 mg/d, obrzęk mózgu do 1 g/d, transplantologia do 7 mg/kg mc./d). W przypadku uzyskania poprawy klinicznej należy ustalić dawkę podtrzymującą poprzez stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki zapewniającej utrzymanie korzystnego efektu klinicznego. Schemat leczenia przerywanego – stosuje się podwójną dawkę dobową co 2 dzień rano. Octan metyloprednizolonu. i.m. zazwyczaj 40–120 mg co 1–4 tyg. Ilość leku podawanego i.m. 1 ×/tydz. oblicza się, mnożąc dobową dawkę leku podawanego p.o. przez 7. Dawka podawana dostawowo zależy od wielkości stawu; duże: 20–80 mg, średnie: 10–40 mg, małe: 4–10 mg. Dokałektkowo i okołostawowo: 4–30 mg. Podawanie do zmian ogniskowych: zazwyczaj 20–60 mg, a przy dużych zmianach podaje się wielokrotnie 20–40 mg. Wlew doodbytniczy: 40–120 mg w 30–300 ml wody codziennie lub co 2. dzień. Dzieci. Stosować ostrożnie; dawkowanie zależy od stanu klinicznego i masy ciała dziecka. Wodorobursztynian metyloprednizolonu. Przeznaczony do podawania i.v. lub i.m. Dorośli: stany zagrożenia życia – 30 mg/kg mc. we wlewie i.v. przez 30 min; dawkę można powtórzyć po 4–6 h w ciągu 48 h. Choroby reumatyczne – i.v. 1 g/d przez 4 dni lub i.v. 1 g/mies. przez 6 mies. Stwardnienie rozsiane i.v. 1 g/d przez 3 lub 5 dni. Toczeń układowy trzewny – i.v. 1 g/d przez 3 dni. Zespół nerczycowy – 30 mg/kg mc. co 2. dzień przez 4 dni lub 1 g/d przez 3, 5 lub 7 dni we wlewie kroplowym trwającym przynajmniej 30 min. Po tygodniu leczenia można powtórzyć. Ostre urazy rdzenia kręgowego – 30 mg/kg mc. przez co najmniej 15 min, a po 45 min wlew ciągły 5,4 mg/kg mc./h przez 23 h. Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> u chorych z AIDS: 40 mg i.v. przez 6–12 h, stopniowo zmniejszając dawkę przez 21 dni. Orbitopatia Gravesa: 1 g/d i.v. przez 3 kolejne dni, powtarzając serie 4–6 razy w odstępach 4 dniowych. Nudności i wymioty w czasie chemioterapii – i.v. 250 mg przez 5 min, 1 h przed podaniem cytostatyku, na początku podawania i po zakończeniu chemioterapii. Nowotwory w stadium terminalnym: 125 mg/d i.v. przez okres do 8 tyg. Inne wskazania – zależnie od stanu klinicznego chorego; dawka początkowa waha się od 10 do 500 mg (dawka do 250 mg podawać i.v. przynajmniej przez 5 min, a dawki większe przez 30 min). Dzieci – dawkowanie indywidualne, w zależności od stanu klinicznego; zazwyczaj dawki nie są mniejsze niż 0,5 mg/kg mc./d. Miejscowo (aceponlan metyloprednizolonu) stosuje się 1–2 ×/d na chorobę powierzchniową skóry. U dorosłych nie powinno się stosować dłużej niż 12 tyg., u dzieci 4 tyg.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, grzybice narządowe. Ostrożnie u osób z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym (nasilenie nadciśnienia), zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (pogłębienie niestabilności emocjonalnej, nasilenie psychoz), osteoporozą, w czynnej gruźlicy (nie stosować z wyjątkiem sytuacji, o których mowa we wskazaniach). Ostrożnie stosować u dzieci i monitorować ich wzrost, ponieważ długotrwałe stosowanie może spowodować zahamowanie wzrostu. U osób leczonych kortykosteroidami w dawkach immunosupresyjnych nie stosować szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy; można stosować szczepionki inaktywowane lub wytworzone metodami inżynierii genetycznej, jednak odpowiedź może być osłabiona lub nie wystąpić. U osób z marskością wątroby lub niedoczynnością tarczycy działanie leku może być nasilone. Podczas leczenia chorych z opryszczką oczną lub półpaścem ocznym może dojść do perforacji rogówki. Należy zachować ostrożność podczas leczenia glikokortykosteroidami chorych z nieswoistym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których współistnieje choroba wrzodowa, <i>myasthenia gravis</i>, osteoporozą, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością nerek, świeżym zespoleniem jelitowym, zagrożeniem perforacją, wystąpieniem ropnia lub zapalenia uchyłków. W ciężkich zakażeniach i gruźlicy metyloprednizolon należy stosować wyłącznie równolegle z leczeniem przyczynowym. Kortykosteroidy mogą maskować objawy choroby wrzodowej, co może spowodować</p>

Substancja czynna:	Metylprednizolon
	występowanie perforacji lub krwotoków bez towarzyszącego bólu; zachować ostrożność. Duże dawki kortykosteroidów mogą upośledzać mechanizmy obronne organizmu i zwiększać podatność na zakażenia. Nagłe odstawienie długotrwałe stosowanych kortykosteroidów w dużych dawkach powoduje wystąpienie objawów niewydolności kory nadnerczy (osłabienie, niedociśnienie ortostatyczne, depresja); zmniejszanie dawki i odstawianie leku powinno odbywać się stopniowo. W razie sytuacji stresowej u chorych leczonych kortykosteroidami należy zwiększyć dawkę szybko działających kortykosteroidów. U pacjentów leczonych kortykosteroidami obserwowano występowanie mięsaka Kaposiego, przerwanie leczenia może prowadzić do remisji klinicznej. Bursztynianu sodowego metyloprednizolonu nie stosować rutynowo w terapii urazów głowy. Należy unikać wstrzyknięć w mięsień naramienny ze względu na ryzyko zaniku tkanki podskórnej. Unikać podania do stawu objętego w przeszłości zakażeniem, nie wstrzykiwać do stawów niestabilnych.

### Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną metyloprednizolon.

Tabela 31 Informacje na temat sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających metyloprednizolon

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności	
Metylprednizolonum	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg, 1 fioł. z prosz. i 1 amp. z rozp.	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednizolon	Katalog A1	ryczałt	
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fioł. (+1 rozp.)		<u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u>	ryczałt	
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg, 1 fioł. (+1 rozp.)		Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego	ryczałt	
	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40mg/ml	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednizolon	Katalog A1	<u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u>	50%
	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	postacie o przedłużonym uwalnianiu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%
	Medrol, tabl., 4mg, 30 tabl.	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednizolon	Katalog A1	<u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u>	ryczałt
	Medrol, tabl., 16 mg, 50 tabl.		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	
	Meprelon, tabl., 8mg, 30 tabl.			ryczałt	
	Meprelon, tabl., 4mg, 30 tabl.			ryczałt	
	Meprelon, tabl., 16mg, 30 tabl.			ryczałt	
	Metypred, tabl., 4mg, 30 tabl.			ryczałt	
				ryczałt	

Metypred, tabl., 16mg, 30 tabl.

ryczałt

### 12.4.3. Leki immunosupresyjne

W tej grupie znajdują się takie substancje jak: azatiopryna, merkaptopuryna, cyklosporyna, takrolimus

Charakterystyka azatiopryna

Tabela 32 Charakterystyka opcjonalnych technologii (azatiopryna)

Substancja czynna	Azatiopryna
Grupa ATC	L04AX
Mechanizm działania	Heterocykliczna pochodna 6-merkaptopuryny o silnym działaniu immunosupresyjnym i cytotoksycznym. Mechanizm działania nie jest dokładnie poznany, wydaje się, że poprzez alkilację blokuje grupy sulfhydrylowe, dzięki uwalnianiu 6-merkaptopuryny działa jak antymetabolit dla zasad purynowych, prowadzi do zaburzenia syntezy DNA poprzez wbudowanie do łańcucha DNA tioanalogów puryn, a w konsekwencji hamuje biosyntezę kwasów nukleinowych i zapobiega proliferacji komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej. Działanie supresyjne może się ujawnić dopiero po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia. Podana p.o. wchłania się w ok. 88%, po ok. 2 h osiąga maks. stężenie w surowicy. Z białkami osocza wiąże się w 30%. $t_{1/2}$ wynosi 4,5 h. Ulega biotransformacji w wątrobie i nerkach, jest szybko rozkładana w ustroju do 6-merkaptopuryny i metylnitrolimidazolu. 6-merkaptopuryna przenika łatwo do komórek, gdzie ulega przemianie do tioanalogów purynowych, jednak szybkość tej przemiany jest osobniczo zmienna; ulega przemianie do nieczynnego metabolitu – kwasu tlomoczowego, który jest wydalany z moczem. W moczu stwierdzono w mniejszej ilości obecność innego metabolitu – 1-metylo-4-nitro-5-tioimidazolu. Azatiopryna jest wydalana w ok. 12% z katem w postaci niezmienionej, natomiast dalsze 20–50% jest usuwane przez nerki w postaci niezmienionej metabolitów.
Wskazanie	Po przeszczepieniach narządów (serce, nerki, wątroba) jako lek immunosupresyjny w celu zmniejszenia ryzyka odrzucenia przeszczepu. Choroby o etiologii autoimmunologicznej: RZS, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skóry-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna płamica małopłytkowa, przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Stosowana także we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego niepoddającym się innym sposobom leczenia, zespole nerczycowym. Zwykle lek stosuje się w skojarzeniu z kortykosteroidem lub z innymi zabiegami, których celem jest zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej.
Dawkowanie i sposób podania	P.o., i.v. Dorośli i dzieci po przeszczepieniach narządów początkowo 5 mg/kg mc./d, następnie dawka podtrzymująca 1–4 mg/kg mc./d. Przerwanie podawania leku nawet po upływie kilku lat niesie duże ryzyko odrzucenia przeszczepu w ciągu kilku tygodni. W innych wskazaniach dorośli i dzieci początkowo 1–3 mg/kg mc./d, a następnie zmniejsza się stopniowo do minimalnej dawki skutecznej. W przypadku braku poprawy w ciągu pierwszych 3 mies. należy rozważyć odstawienie leku. U osób w podeszłym wieku należy podawać dawki z dołnego zakresu zalecanego dawkowania. U osób z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby należy podawać najmniejsze zalecane dawki. I.v. należy podawać tylko wtedy, gdy nie jest możliwe podanie p.o. Nie podawać i.m.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub 6-merkaptopurynę, ciąża. Nie stosować u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie. U osób w podeszłym wieku lub z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby należy systematycznie badać morfologię krwi obwodowej i oceniać czynność wątroby. Ze względu na upośledzenie metabolizmu nie stosować u osób z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej. U osób z niedoborem metylotransferazy tiopuryny zahamowanie czynności szpiku może być bardziej nasilone. Podczas pierwszych 8 tyg. leczenia wskazane jest przynajmniej 1 */tydz. kontrolowanie morfologii krwi z obrazem odsetkowym; w późniejszym okresie leczenia badanie wykonywać nie rzadziej niż co 3 mies.

## Finansowanie

Tabela 33 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających azatiopryna

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl.		Katalog A1  <u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	ryczałt		bezpłatnie
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl.	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	<u>Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją:</u> Nieswoiste zapalenie jelit Inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL;	ryczałt	Katalog A1  <u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> Nowotwory złośliwe	bezpłatnie
	Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl.		zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL;	ryczałt		bezpłatnie
	Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl.		ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt		bezpłatnie

### Charakterystyka merkaptopuryny

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę merkaptopuryny.

Tabela 34 Charakterystyka alternatywnych technologii (merkaptopuryna)

Substancja czynna	Merkaptopuryna
Grupa ATC	L01BB

Substancja czynna	Merkaptopuryna
Mechanizm działania	<p>Analog puryn: adeniny i hipoksantyny, antymetabolit, nieaktywny proleak. Zaburza syntezę kwasów nukleinowych w dzielących się komórkach, działa głównie w fazie S. Merkaptopuryna w sposób kompetycyjny współzawodniczy z hipoksantyną i guaniną o fosforybozylotransferazę hipoksantynowo-guanylową i sama ulega przekształceniu do monofosforanu tioinozyny (TIMP). Ten wewnątrzkomórkowy metabolit merkaptopuryny hamuje wiele reakcji związanych z przemianami kwasu inozynowego. S-metylacja TIMP przy udziale S-metylotransferazy tiopurynowej (TPMT) prowadzi do powstania monofosforanu metylotioinozyny (MTIMP). Zarówno TIMP, jak i MTIMP hamują amidotransferazę glutamino-5-fosforybozylpirofosforanową – pierwszy enzym na szlaku syntezy <i>de novo</i> rybonukleotydów purynowych. Dostępność biologiczna merkaptopuryny podawanej <i>p.o.</i> wykazuje znaczną zmienność międzyosobniczą (prawdopodobnie wynik efektu pierwszego przejścia). Po podaniu <i>p.o.</i> dostępność biologiczna wynosi średnio 16% (5–37%). <math>t_{1/2}</math> merkaptopuryny wynosi ok. 90 min, a jej aktywnych metabolitów ok. 5 h. W 19% wiąże się z białkami osocza. Słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Główną drogą eliminacji merkaptopuryny jest jej metabolizm. Oprócz przemian prowadzących do powstania aktywnych metabolitów, dochodzi do powstania nieaktywnego kwasu 6-tiomoczowego w reakcji katalizowanej przez oksydazę ksantynową. 46% dawki wydalane jest w ciągu 24 h z moczem w postaci niezmienionej i jako metabolity</p>
Wskazanie	<p>Wywołanie remisji i leczenie podtrzymujące ostrej białaczki limfoblastycznej i ostrej białaczki mieloblastycznej. Lek można stosować w przewlekłej białaczce granulocytowej. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego i Crohna.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p><i>p.o.</i>, po posiłku. Białaczki. Dorosli i dzieci. Początkowo zwykle 2,5 mg/kg mc./d lub 50–75 mg/m<sup>2</sup> pc./d. Dawka i czas leczenia zależą od rodzaju oraz dawki innych leków cytotoksycznych podawanych w skojarzeniu z merkaptopuryną. W przypadku braku efektu terapeutycznego w ciągu 4 tyg. leczenia, dawkę można stopniowo zwiększać do dawki maksymalnej 5 mg/kg mc./d. W przypadku równoległego stosowania merkaptopuryny z allopurynolu, tiopurynolu bądź oksypurynolu, ilość podawanej merkaptopuryny należy zmniejszyć do 25% zalecanej dawki. Choroba Leśniowskiego i Crohna. 1–1,5 mg/kg mc./d. U chorych z upośledzoną czynnością wątroby i/lub nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki. U osób w podeszłym wieku zaleca się monitorowanie czynności nerek i wątroby, w razie konieczności rozważyć zmniejszenie dawki.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciąża, ciężka niewydolność wątroby lub nerek (klirens kreatyniny &lt;60 ml/min przed rozpoczęciem leczenia), ciężka leukopenia (liczba leukocytów &lt;1500/<math>\mu</math>l, liczba neutrofilów &lt;200/<math>\mu</math>l), ciężka małopłytkowość (liczba płytek krwi &lt;75 000/<math>\mu</math>l), aplazja szpiku. Należy zachować ostrożność u chorych z upośledzoną czynnością wątroby i/lub nerek. Merkaptopuryna działa mielosupresyjnie. Leczenie prowadzi do leukopenii i małopłytkowości, rzadziej do niedokrwistości. Podczas indukcji remisji białaczki pełne badania morfologiczne należy wykonywać codziennie, a podczas leczenia podtrzymującego monitorować parametry hematologiczne z częstotliwością zależną od stanu pacjenta. W przypadku stwierdzenia nadmiernego spadku ilości leukocytów i płytek krwi należy bezzwłocznie przerwać podawanie leku, ponieważ po odstawieniu leku występuje dalszy spadek ich liczby. Zahamowanie czynności szpiku jest odwracalne, a w przypadku odpowiedniego wczesnego odstawienia leku czynność szpiku wraca do normy. Depresyjne działanie leku na szpik kostny może powodować zwiększone narażenie na zakażenia, wydłużenie czasu gojenia ran i krwawienia z dziąseł. Zaleca się przestrzeganie prawidłowej higieny jamy ustnej i zakończenie zabiegów stomatologicznych przed rozpoczęciem leczenia merkaptopuryną. W niektórych przypadkach, podczas leczenia merkaptopuryną należy rozważyć możliwość profilaktycznego podawania antybiotyków. W czasie leczenia merkaptopuryną nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Chorzy z wrodzonym niedoborem metylotransferazy tiopurynowej mogą być szczególnie wrażliwi na mielosupresyjne działanie merkaptopuryny; u pacjentów z rozpoznaną małą aktywnością tego enzymu zaleca się zmniejszenie dawki leku do 25% dawki zwykle stosowanej. Merkaptopuryna wykazuje działanie hepatotoksyczne, dlatego w czasie leczenia należy 1 ×/tydz. oznaczać aktywność ALT, AST i stężenie bilirubiny. W przypadku chorych z upośledzeniem czynności wątroby przed leczeniem lub chorych przyjmujących jednocześnie inne leki hepatotoksyczne, badania te należy wykonywać częściej. W przypadku wystąpienia żółtaczki należy bezzwłocznie przerwać podawanie leku. U pacjentów leczonych z powodu choroby zapalnej jelit zgłaszano występowanie zapalenia trzustki. W czasie wywoływania remisji, kiedy występuje szybki rozpad komórek krwi, istnieje ryzyko nadmiernego zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi i/lub nadmiernego jego wydalania oraz wystąpienia nefropatii moczanowej; skutki hiperurykemii i hiperurykozurii można minimalizować poprzez</p>

Substancja czynna	Merkaptopuryna
	zwiększenie spożycia płynów przez pacjenta, alkalizację moczu i/lub podawanie inhibitora oksydazy ksantynowej np. allopurinolu (konieczność zmniejszenia dawki). Merkaptopuryna jest potencjalnie mutagenna (uszkodzenia chromosomów) i karcinogenna (może powodować ostrą białaczkę nieлимfatyczną). Wykazuje również działanie embriotoksyczne. W przypadku stosowania leku ze wskazań innych niż nowotwory, należy okresowo przeprowadzać kontrolę morfologii krwi oraz parametrów czynności wątroby i nerek, jak również zachowanie szczególnej ostrożności. Preparat zawiera laktozę; nie stosować u osób z dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem ego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną merkaptopurynę.

Tabela 35 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających merkaptopurynę.

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności
Merkaptopurinum	Merkaptopurinum VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl.	230.0, Leki przeciwnowotworowe antymetabolity - merkaptopuryna	Katalog A1: <u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> Nowotwory złośliwe	bezpłatnie	Katalog A1: <u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> Choroba Lesniowskiego-Crohna, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	ryczałt
		1027.0, Merkaptopurinum	Katalog C: <u>Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10):</u> C.40.	bezpłatnie	nd	nd

### Charakterystyka cyklosporyny

Tabela 36 Charakterystyka opcjonalnych technologii (cyklosporyna)

Substancja czynna	Cyklosporyna
Grupa ATC	L04AD
Mechanizm działania	Cykliczny polipeptyd złożony z 11 aminokwasów wytwarzany przez grzyb <i>Tolypocladium inflatum</i> . Jest silnym lekiem o działaniu immunosupresyjnym. Zapobiega odrzucaniu alogenicznych przeszczepów serca, nerek, wątroby, trzustki, jelita cienkiego, płuc i skóry;



Substancja czynna	Cyklosporyna
<p data-bbox="194 1070 311 1102"><b>Wskazanie</b></p> <p data-bbox="194 1630 422 1684"><b>Dawkowanie i sposób podania</b></p>	<p data-bbox="461 331 1402 873">osłabia reakcję GvH (przeszczep przeciw biorcy) po przeszczepieniu szpiku. Hamuje humoralne i komórkowe reakcje immunologiczne, modyfikuje przewlekłe procesy zapalne, zmniejsza wytwarzanie i wydzielanie limfokln (m.in. IL-2), czynnika wzrostu komórek (TCGF), wpływa na limfocyty typu pomocniczego (Th). Hamuje fazę indukcji w procesie proliferacji komórek limfatycznych. Działa na wczesne fazy (fazy G0 i G1) cyklu komórkowego, jednak nie narusza przebiegu samego procesu. Działanie cyklosporyny jest odwracalne; lek nie wykazuje działania limfocytotoksycznego, nie hamuje hemopoezy, nie wpływa na czynność komórek fagocytarnych ani na komórki nowotworowe (badania na zwierzętach). Po podaniu p.o. <math>t_{max}</math> wynosi 1–6 h, wchłanianie jest zmienne, a spożycie posiłku bogatoduszczowego wydłuża czas wchłaniania i zwiększa AUC o 37%. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi 20–50%. W zakresie dawek terapeutycznych maks. stężenia cyklosporyny w osoczu oraz pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu są proporcjonalne do przyjętej dawki; we krwi pełnej zależność ta nie jest jednak liniowa. W ok. 90% wiąże się z białkami osocza, głównie z lipoproteinami. Dystrybucja we krwi zależy od stężenia cyklosporyny w surowicy. W ok. 33–47% gromadzona jest w osoczu, 4–9% w limfocytach, 5–12% w granulocytach i w 41–58% w erytrocytach. Ulega biotransformacji w wątrobie, głównie z udziałem cytochromu P-450. Na drodze mono- i dihydroksylacji oraz N-demetylacji powstaje ok. 15 metabolitów, część z nich wykazuje słabą aktywność farmakologiczną. <math>t_{1/2}</math> wynosi wg różnych danych od 6,3–20,4 h. Eliminacja odbywa się głównie z żółcią do przewodu pokarmowego, tylko w ok. 6% jest wydalana przez nerki.</p> <p data-bbox="461 884 1402 1288"><b>Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po alogenicznym przeszczepieniu nerek, wątroby, serca, serca i płuc, płuc lub trzustki. Leczenie odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne. Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu szpiku. Zapobieganie chorobie „przeszczep przeciw biorcy” lub jej leczenie. Czynne, zagrażające utratą wzroku zapalenie błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne, względnie powoduje ciężkie działania niepożądane. Zapalenie błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta z nawracającymi obostrzeniami i zajęciem siatkówki. Steroidozależny i steroidooporny zespół nerzycowy u dorosłych i dzieci, wywołany przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Lek stosowany w celu wywołania remisji i jej utrzymania lub podtrzymania remisji wywołanej steroidami (możliwe wycofanie steroidów z leczenia). Leczenie ciężkiego czynnego RZS. Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane. Ciężkie AZS wymagające leczenia ogólnego.</b></p> <p data-bbox="461 1299 1402 2016"><b>Dawkę ustala się na podstawie monitorowania stężenia cyklosporyny w surowicy. P.o. Dawkę dobową podaje się w 2 daw. podz. Przeszczepianie narządów, 10–15 mg/kg mc. w 2 daw. podz. w ciągu 12 h przed przeszczepieniem, dawkę tę stosuje się także przez 1–2 tyg. po operacji. Następnie należy ją stopniowo zmniejszać w zależności od stężenia cyklosporyny we krwi, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej 2–6 mg/kg mc./d. W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. z kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema albo czterema lekami) można stosować mniejsze dawki (w początkowym okresie leczenia 3–6 mg/kg mc./d). Przeszczepianie szpiku. Po okresie leczenia i.v. zwykle 12,5 mg/kg mc./d. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować co najmniej przez 3 mies. (najlepiej przez 6 mies.). Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę aż do odstawienia leku rok po przeszczepieniu. Jeżeli lek jest podawany w postaci p.o. od początku leczenia, zaleca się stosowanie dawki 12,5–15 mg/kg mc./d; pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym operację. W przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych mogących zmniejszać wchłanianie leku podanego p.o. można stosować większe dawki doustne lub podawać lek pozajelitowo. Niekiedy po odstawieniu leku może wystąpić choroba „przeszczep przeciwko biorcy”, zwykle ustępująca po ponownym podaniu cyklosporyny; w leczeniu łagodnej przewlekłej postaci tej choroby należy stosować małe dawki cyklosporyny. Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka. W celu wywołania remisji początkowo 5 mg/kg mc./d do uzyskania remisji. W razie potrzeby do 7 mg/kg mc./d lub stosować w skojarzeniu z kortykosteroidami. W leczeniu podtrzymującym dawkę stopniowo zmniejszać, stosować najmniejszą dawkę skuteczną (maks. 5 mg/kg mc./d). Zespół nerzycowy. W celu wywołania remisji początkowo 5 mg/kg mc. u dorosłych i 6 mg/kg mc. u dzieci (stosować, jeżeli parametry czynności nerek mlmo białkomoczu są prawidłowe). U osób z upośledzoną czynnością nerek dawka początkowa nie powinna przekraczać 2,5 mg/kg mc./d. W razie potrzeby stosować w skojarzeniu z małymi dawkami doustnych kortykosteroidów. Jeżeli po 3 mies. leczenia nie nastąpi poprawa, należy przerwać leczenie cyklosporyną. Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej</b></p>

Substancja czynna	Cyklosporyna
Przeciwwskazania	<p>Dawkę skutecznej (maks. 5 mg/kg mc./d u dorosłych i 6 mg/kg mc./d u dzieci). RZS. Przez pierwsze 6 tyg. leczenia 3 mg/kg mc./d. W razie potrzeby zwiększać stopniowo do granic indywidualnej tolerancji, maks. 5 mg/kg mc./d. Konieczne może być stosowanie leku do 12 tyg. Dawkę podtrzymującą ustalać indywidualnie. Lek można stosować równoległe z małymi dawkami kortykosteroidów i/lub NLPZ, w razie potrzeby także metotreksatu. Dawka początkowa cyklosporyny wynosi wtedy 2,5 mg/kg mc./d. Łuszczyca. Indywidualnie. Początkowo 2,5 mg/kg mc./d, w razie potrzeby po miesiącu zwiększać stopniowo, maks. do 5 mg/kg mc./d. Leczenie należy przerwać, jeżeli dawka 5 mg/kg mc./d nie wykazuje skuteczności po 6 tyg. leczenia lub jeżeli dawki skutecznej nie można uznać za bezpieczną. W przypadku konieczności szybkiej poprawy stanu chorego można stosować dawkę początkową 5 mg/kg mc./d. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy leczenie można przerwać, a w przypadku nawrotu zastosować ponownie w dawce uprzednio skutecznej. U niektórych pacjentów konieczne może być kontynuowanie leczenia podtrzymującego. W leczeniu podtrzymującym stosować ustaloną indywidualnie najmniejszą skuteczną dawkę (maks. 5 mg/kg mc./d). AZS. Indywidualnie, zwykle 2,5–5 mg/kg mc./d. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy dawkę stopniowo zmniejszać, a jeżeli to możliwe, zaprzestać podawania cyklosporyny. W przypadku nawrotu choroby można ponownie rozpocząć jej stosowanie. Chociaż 8-tyg. cykl leczenia może wystarczyć do uzyskania całkowitego ustąpienia zmian, wykazano, że leczenie przez okres do 1 roku jest skuteczne i dobrze tolerowane, pod warunkiem przestrzegania zaleceń monitorowania. I.v. Przeszczepianie narządów. Zwykle 3–5 mg/kg mc. 12 h przed przeszczepieniem; dawkę 3–5 mg/kg mc./d stosować przez 1–2 tyg. po operacji, następnie należy zmniejszać ją stopniowo w zależności od stężenia cyklosporyny we krwi do dawki podtrzymującej, zwykle 0,7–2 mg/kg mc./d. W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. z kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema albo czterema lekami) można stosować mniejsze dawki (w początkowym okresie leczenia 1–2 mg/kg mc./d). Zaleca się rozpoczęcie podawania cyklosporyny p.o. tak szybko, jak to możliwe. Przeszczepianie szpiku. Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym przeszczepienie; zwykle wynosi ona 3–5 mg/kg mc./d. Dawkę tę stosuje się także przez 1–2 tyg. po operacji. Następnie zaleca się leczenie cyklosporyną podawaną p.o., które należy kontynuować co najmniej przez 3 mies. (najlepiej przez 6 mies.). Następnie stopniowo zmniejsza się dawkę aż do odstawienia leku rok po przeszczepieniu.</p> <p>Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry, oraz rozwoju zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych. Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry pacjenci leczeni cyklosporyną powinni unikać ekspozycji na światło słoneczne i nie powinni być poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA). W ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia często występuje przemijające i zależne od dawki zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi, ustępujące zwykle po zmniejszeniu dawki. W trakcie długotrwałego leczenia mogą wystąpić zmiany strukturalne w nerkach, które u biorców przeszczepów nerek należy odróżnić od zmian wywołanych przez przewlekłą reakcję odrzucania. Cyklosporyna może powodować zależne od dawki i przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy oraz niekiedy zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Należy dokładnie monitorować czynność wątroby i nerek, a w przypadku wystąpienia zaburzeń konieczne może być zmniejszenie dawki. Ze szczególną uwagą należy kontrolować czynność nerek u osób w podeszłym wieku. Podczas leczenia należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnotne, a w razie rozwoju nadciśnienia tętniczego wdrożyć odpowiednie leczenie. Przed leczeniem oraz po zakończeniu 1. mies. leczenia wskazane jest oznaczenie stężenia lipidów; w przypadku zwiększenia stężenia lipidów rozważyć ograniczenie spożycia tłuszczów i, jeśli to wskazane, zmniejszenie dawki cyklosporyny. Cyklosporyna zwiększa ryzyko hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy także zachować ostrożność w przypadku równoległego podawania cyklosporyny z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami ACE, lekami z grupy antagonistów angiotensyny II i lekami zawierającymi potas oraz u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu; zaleca się wówczas badanie stężenia potasu w osoczu. Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu, co może prowadzić do hipomagnezemii, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym; zaleca się kontrolę stężenia magnezu, a w razie konieczności jego suplementację. Stosować ostrożnie u osób z dużym stężeniem kwasu moczowego we krwi. We wskazaniach pozatransplantacyjnych nie stosować cyklosporyny u osób z zaburzeniami czynności nerek (wyjątkiem jest zespół nerczycowy), niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, trudnymi do opanowania zakażeniami lub nowotworami złośliwymi. U osób z endogennym zapaleniem błony naczyniowej oka zaleca się częstą kontrolę czynności</p>

Substancja czynna	Cyklosporyna
	<p>nerek; jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o ponad 30% w porównaniu ze stężeniem początkowym, należy zmniejszyć dawkę leku o 25–50%; zalecenie to obowiązuje, nawet jeżeli stężenie kreatyniny utrzymuje się w zakresie normy laboratoryjnej. U osób z zespołem nerczycowym zaleca się częstą kontrolę czynności nerek; jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o ponad 30% w porównaniu ze stężeniem początkowym, należy zmniejszyć dawkę leku o 25–50%; osoby z nieprawidłową czynnością nerek powinny otrzymywać początkowo dawkę 2,5 mg/kg mc./d i muszą być bardzo starannie obserwowane. U chorych na RZS przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić wiarygodnie początkowe stężenie kreatyniny w surowicy, wykonując co najmniej 2 oznaczenia; w pierwszych 3 mies. leczenia stężenie kreatyniny w surowicy należy sprawdzać co 2 tyg., następnie co miesiąc, po 6 mies. leczenia – co 4–8 tyg.; jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o ponad 30% w porównaniu ze stężeniem początkowym, należy zmniejszyć dawkę leku; jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększa się o więcej niż 50%, konieczne jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o 50%; zalecenie to obowiązuje, nawet jeżeli stężenie kreatyniny mieści się w zakresie normy laboratoryjnej; jeżeli mimo zmniejszenia dawki cyklosporyny stężenie kreatyniny nie zmniejszy się w ciągu miesiąca, należy przerwać leczenie. Zachować szczególną ostrożność w przypadku równoległego stosowania metotreksatu. U chorych na łuszczycę przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić wartości początkowe stężenia kreatyniny w surowicy, wykonując co najmniej 2 oznaczenia; w pierwszych 3 mies. leczenia stężenie kreatyniny w surowicy należy sprawdzać co 2 tyg., następnie co miesiąc; jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o ponad 30% w porównaniu ze stężeniem początkowym, należy zmniejszyć dawkę leku o 25–50%; zalecenie to obowiązuje nawet, jeżeli stężenie kreatyniny mieści się w zakresie normy laboratoryjnej; jeżeli mimo zmniejszenia dawki cyklosporyny stężenie kreatyniny nie zmniejszy się w ciągu miesiąca, należy przerwać leczenie. Leczenie zaleca się przerwać również w przypadku, gdy nie udaje się odpowiednio kontrolować rozwijającego się w trakcie stosowania cyklosporyny nadciśnienia. Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku łuszczycy prowadzącej do inwalidztwa, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek. Przed rozpoczęciem leczenia cyklosporyną należy wykonać biopsję zmian skórnych nietypowych dla łuszczycy, w przypadku których można podejrzewać, że są zmianami nowotworowymi lub stanami przedrakowymi. Osoby ze złośliwymi nowotworami skóry lub stanami przedrakowymi skóry powinni być leczeni cyklosporyną wyłącznie po odpowiednim leczeniu tych zmian i jeżeli nie istnieje inna możliwość skutecznego leczenia łuszczycy. U osób z AZS przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić wartości początkowe stężenia kreatyniny w surowicy, wykonując co najmniej 2 oznaczenia; w pierwszych 3 mies. leczenia stężenie kreatyniny w surowicy należy sprawdzać co 2 tyg., następnie co miesiąc; jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o ponad 30% w porównaniu ze stężeniem początkowym, należy zmniejszyć dawkę o 25–50%; zalecenie to obowiązuje, nawet jeżeli stężenie kreatyniny mieści się w zakresie normy laboratoryjnej; jeżeli mimo zmniejszenia dawki stężenie kreatyniny nie zmniejszy się w ciągu miesiąca, należy przerwać leczenie. Leczenie zaleca się przerwać również w przypadku, gdy nie udaje się odpowiednio kontrolować rozwijającego się w trakcie stosowania cyklosporyny nadciśnienia. Nie stosować w leczeniu AZS u dzieci. Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku AZS powodującego inwalidztwo, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek. Powiększenie węzłów chłonnych, które występuje w trakcie leczenia cyklosporyną, powinno być stale kontrolowane; jeżeli powiększenie węzłów chłonnych utrzymuje się mimo poprawy stanu pacjenta, należy wykonać biopsję w celu wykluczenia chłoniaka. Przed rozpoczęciem leczenia cyklosporyną należy wykluczyć aktywne zakażenie wirusem opryszczki. Jeżeli wystąpi ono w czasie leczenia, nie ma konieczności odstawienia leku, chyba że infekcja jest ciężka. Zakażenia skóry gronkowcem ościstym nie są bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania leku, ale powinny być kontrolowane za pomocą odpowiednich leków przeciwbakteryjnych. Należy unikać doustnego podawania erytromycyny, ponieważ wykazuje ona zdolność do zwiększania stężenia cyklosporyny we krwi. Jeżeli nie istnieje możliwość alternatywnego leczenia, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, czynności nerek i działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem cyklosporyny. W przypadku podawania preparatu do stosowania pozajelitowego zawierającego polioksyetylowany olej rycynowy mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości; należy zachować ostrożność, stosując lek u osób, którym uprzednio podawano we wstrzyknięciu lub wlewie i.v. polioksyetylowany olej rycynowy, oraz u pacjentów ze skłonnościami do reakcji alergicznych; w celu zapobieżenia reakcjom anafilaktycznym stosowano profilaktyczne podanie leków przeciwhistaminowych.</p>

Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną cyklosporyna.

Tabela 37 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających cyklosporynę

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w objęcie refundacja	Poziom odpłatności	
Cyclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps.		Katalog A1	ryczaft	
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps.		<u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u>	ryczaft	
	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps.		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	ryczaft	
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne -		<u>Zakres wskazań pozarelestracyjnych objętych refundacją:</u>	ryczaft
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps.	Inhibitory kalcyneuryny -		choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;	ryczaft
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps.	cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne		zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego;	ryczaft
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps.			zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kości szpiku, rogówki, tkanek lub komórek	ryczaft
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps.				ryczaft
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps.				ryczaft
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg, 60 kaps.				ryczaft
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne -			ryczaft
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	Inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne			ryczaft
	Sandimmun , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 10 amp. a 1 ml	1007.0, Cyclosporinum		Katalog C: <u>Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10):</u> C 10.	bezpłatne

## Charakterystyka takrolimusu

Tabela 38 Charakterystyka opcjonalnych technologii (takrolimus)

Substancja czynna	Takrolimus
Grupa ATC	<p>D11AX</p> <p>Silny lek immunosupresyjny stosowany ogólnie w zapobieganiu odrzucenia przeszczepu lub w leczeniu ostrego odrzucenia przeszczepu oraz miejscowo w atopowym zapaleniu skóry. Poprzez wiązanie się ze specyficzną cytoplazmatyczną immunofiliną (FKPB12) takrolimus hamuje zależne od wapnia kaskady przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF-<math>\alpha</math> i IFN-<math>\gamma</math>. <i>In vitro</i> w izolowanych ze zdrowej skóry komórkach Langerhansa takrolimus hamuje ich aktywujące działanie na limfocyty T. Takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, odpowiedzialnych za odrzucanie przeszczepu, hamuje proliferację komórek B zależną od wspomagających limfocytów T, a także tworzenie się limfokina oraz ekspresję receptora interleukiny-2. Takrolimus działa także hamująco na uwalnianie mediatorów zapalenia z komórek tucznych skóry, bazofili i eozynofili. U zwierząt maść z takrolimusem hamuje reakcje zapalne w doświadczalnych i spontanicznych modelach przypominających atopowe zapalenie skóry u ludzi, nie zmniejszając grubości skóry i nie powodując jej zaniku. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry gojenie uszkodzeń skóry w czasie leczenia takrolimusem w postaci maści wiąże się ze zmniejszeniem ekspresji receptora Fc w komórkach Langerhansa i hamowaniem ich aktywującego działania na limfocyty T. Jednak mechanizm działania takrolimusu w tym wskazaniu nie został w pełni wyjaśniony. Lek stosowany miejscowo nie wpływa na syntezę kolagenu u ludzi. Po jednorazowym lub wielokrotnym miejscowym zastosowaniu leku u osób zdrowych ekspozycja układowa nie występuje lub jest niewielka. U większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, stosujących maść o stężeniu 0,03–0,1%, stężenie takrolimusu we krwi było &lt;1,0 ng/ml; większe stężenia, jeśli wystąpiły, miały charakter przemijający. Ekspozycja układowa zwiększa się wraz ze zwiększeniem leczonej powierzchni skóry, a stopień i szybkość wchłaniania zmniejszają się w miarę poprawy stanu skóry. Nie ma dowodów kumulacji narządowej u osób stosujących takrolimus miejscowo przez dłuższy czas. Nie stwierdzono metabolizmu takrolimusu w skórze, dostępny układowo lek ulega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450. Po wielokrotnym miejscowym zastosowaniu leku w maści, średni <math>t_{1/2}</math> wynosi 75 h u dorosłych i 65 h u dzieci. Po podaniu doustnym lek wchłania się z przewodu pokarmowego: <math>t_{max}</math> 1–3 h, średnia dostępność biologiczna – 20–25%, pokarm zmniejsza jego dostępność biologiczną. Dystrybucja leku po wlewie i.v. jest dwufazową. W układzie krążenia takrolimus silnie wiąże się z erytrocytami, w efekcie stosunek stężenia w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi 20:1. Lek wiąże się w ponad 98,8% z białkami, głównie albuminami i kwaśną glikoproteiną <math>\alpha</math>-1. <math>t_{1/2}</math> wynosi 43 h w pełnej krwi. Lek jest metabolizowany w wątrobie głównie przez CYP3A4, a ponadto w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów, jeden z nich wykazuje aktywność podobną do takrolimusu, a pozostałe mają słabe działanie immunosupresyjne lub są nieaktywne. Lek wydalą się głównie w postaci metabolitów z kałem, mniej niż 1% zastosowanej dawki w postaci niezmiędlonej z kałem i moczem.</p>
Mechanizm działania	
Wskazanie	<p>Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca. Leczenie odrzucenia przeszczepu w przypadkach opornych na leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi. Miejscowo w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci od 2. rż. w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne oraz w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadku nietolerancji konwencjonalnego leczenia.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Miejscowo. Dzieci po 2. rż. 2 <math>\times</math>/d maść o stężeniu 0,03% nie dłużej niż przez 3 tyg., następnie 1 <math>\times</math>/d aż do ustąpienia zmian. Dorośli i młodzież od 16. rż.: leczenie początkowe oraz nawroty objawów – maść o stężeniu 0,1% 2 <math>\times</math>/d do ustąpienia objawów; jeśli pozwala na to stan kliniczny, należy zmniejszyć częstość stosowania leku lub zacząć stosować maść o stężeniu 0,03%. Cienką warstwę maści nanosić na całą zmienioną chorobowo powierzchnię skóry aż do ustąpienia zmian, po czym przerwać stosowanie leku. Zwykle poprawę obserwuje się po upływie tygodnia od rozpoczęcia leczenia, jeśli poprawa nie wystąpi w ciągu 2 tyg., należy rozważyć zmianę sposobu leczenia. Lek można stosować w leczeniu krótkotrwałym lub w długotrwałym leczeniu przerywanym. Można stosować na</p>

mc./d i.v. we wlewie trwającym 24 h. Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu nerki. Dorosli. Kapsułki lub granulat p.o.: 0,2–0,3 mg/kg mc./d w 2 daw. podz.; podawanie leku rozpocząć 24 h po zakończeniu zabiegu. Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu: 0,2–0,3 mg/kg mc. 1 x/d, rano; podawanie leku rozpocząć w ciągu 24 h po zakończeniu zabiegu. Jeżeli niemożliwe jest podawanie leku p.o., należy rozpocząć ciągły wlew i.v. 0,05–0,1 mg/kg mc./d przez 24 h. Dzieci. Kapsułki lub granulat p.o.: początkowo 0,3 mg/kg mc./d w 2 daw. podz. lub jeżeli nie można podawać leku doustnie, 0,075–0,1 mg/kg mc./d i.v. we wlewie trwającym 24 h. Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu serca. Dorosli. Po indukcji przeciwciał, w ciągu 5 dni po zabiegu chirurgicznym, rozpocząć podawanie kapsułek lub granulatu w dawce 0,075 mg/kg mc./d w 2 daw. podz. Jeżeli niemożliwe jest podawanie leku p.o., należy rozpocząć ciągły wlew i.v. 0,01–0,02 mg/kg mc./d przez 24 h. U pacjentów, u których nie występuje niewydolność narządów, np. nerek, stosuje się również odmienny schemat: 2–4 mg/d w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu i steroidami lub sirolimusem (steroidami; leczenie rozpoczyna się w ciągu 12 h po zabiegu. Dzieci. Z indukcją przeciwciał lub bez niej. Początkowo 0,03–0,05 mg/kg mc./d we wlewie ciągłym i.v. przez 24 h, a następnie po 8–12 h kapsułki lub granulat p.o. 0,3 mg/kg mc./d w 2 daw. podz.; po indukcji przeciwciał, jeśli podawanie leku rozpoczyna się od postaci p.o. (kapsułki lub granulat p.o.), zalecana dawka początkowa wynosi 0,1–0,3 mg/kg mc./d w 2 daw. podz. Odrzucanie przeszczepu. Takrolimus stosuje się w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz przeciwciałami mono- i poliklonalnymi. Odrzucanie przeszczepionej nerki lub wątroby: początkowo dawki stosowane w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepu: odrzucanie przeszczepionego serca – początkowo 0,15 mg/kg mc./d (u dzieci 0,2–0,3 mg/kg mc./d), płuc – 0,1–0,15 mg/kg mc./d, trzustki – 0,2 mg/kg mc./d, jelita – 0,3 mg/kg mc./d. Szczegółowe informacje dotyczące dostosowywania dawkowania, zmiany leku lub zamiany postaci leku – patrz: zarejestrowane materiały producenta. U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby konieczne może być zmniejszenie dawki takrolimusu, aby utrzymać najmniejsze skuteczne stężenie w osoczu; w zaburzeniu czynności nerek nie ma potrzeby dostosowywania dawki takrolimusu, natomiast trzeba ściśle monitorować czynność nerek ze względu na działanie nefrotoksyczne takrolimusu. Dzieci zwykle wymagają stosowania dawek 1,5–2 razy większych od tych stosowanych u dorosłych, aby osiągnąć podobne stężenie w osoczu.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na takrolimus, inne makrolidy lub którykolwiek składnik preparatu. W przypadku stosowania ogólnego w początkowym okresie po przeszczepieniu narządu należy monitorować ciśnienie krwi, EKG, stan neurologiczny, wzrok, stężenie glukozy we krwi na czczo, stężenie elektrolitów (zwłaszcza potasu), próby czynnościowe wątroby i nerek; parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi, oznaczenie stężenia białek w osoczu; w razie stwierdzenia istotnych klinicznie zaburzeń należy zmodyfikować leczenie immunosupresyjne. W postaci maści nie stosować u osób z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności lub otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Podczas stosowania takrolimusu p.o. nie należy przyjmować preparatów zawierających ziele dziurawca lub inne zioła, które mogą zmniejszać stężenie osoczowe takrolimusu. W przypadku biegunki należy monitorować stężenie osoczowe takrolimusu. Należy unikać stosowania takrolimusu w skojarzeniu z cyklosporyną, a u chorych leczonych wcześniej cyklosporyną należy zachować ostrożność. Takrolimus przyjmowany z niektórymi lekami o działaniu nefrotoksycznym może zwiększać ryzyko wystąpienia tych działań. Podczas biegunki należy ściśle monitorować stężenie leku we krwi, ze względu na ryzyko jego

Substancja czynna	Takrolimus
	<p>znaczących zmian. Pacjenci z grup zwiększonego ryzyka (ze stwierdzoną wcześniej chorobą serca, nadciśnieniem, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, zakażeniem, przeciążeniem płynami, z obrzękami, leczeni kortykosteroidami) lub pacjenci, u których najmniejsze skuteczne stężenie leku we krwi było znacznie większe niż największe stężenie zalecane, poddawani istotnemu leczeniu immunosupresyjnemu, powinni być monitorowani pod kątem występowania kardiomiopatii (przerost komór serca lub przegrody). U chorych tych należy wykonywać echo serca, EKG w okresie przed przeszczepieniem i po nim, np. początkowo po 3 mies., następnie po 9–12 mies.; w razie wystąpienia nieprawidłowości należy zmniejszyć dawkę takrolimusu lub zastąpić go innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odstęp QT, należy zachować ostrożność, stosując lek u chorych z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT. U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Epsteina i Barr; ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych jest większe u chorych, u których nie stwierdza się przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV; u chorych tych przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać odpowiednie badania serologiczne (EBV-VCA), a w trakcie leczenia monitorować z zastosowaniem reakcji łańcuchowej polimerazy (EBV-PCR). Podczas stosowania leku zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych. Nie ustalono ryzyka występowania nowotworów wtórnych po zastosowaniu takrolimusu. U pacjentów po przeszczepieniu narządów otrzymujących długotrwale inhibitory kalcyneryny o działaniu ogólnym występowało zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków i nowotworów ośliwych skóry. U osób stosujących takrolimus w postaci maści występowały nowotwory złośliwe, w tym chłoniaki skóry i inne chłoniaki, a także rak skóry. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych). W przypadku rozpoznania tyłej odwracalnej encefalopatii zaleca się utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego i leczenie przeciwdrgawkowe oraz natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego stosowania takrolimusu. Brak danych dotyczących skuteczności stosowania kapsułek o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych w leczeniu odrzucania przeszczepu opornego na leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi; brak danych dotyczących stosowania u dorosłych w profilaktyce odrzucania przeszczepu alogenicznego serca oraz u dzieci w profilaktyce odrzucania przeszczepów alogenicznych. Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu oraz granulaty p.o. zawierają laktozę, nie powinny być stosowane przez chorych z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy, upośledzonym wchłanianiem glukozy i galaktozy. Nie określono wpływu takrolimusu stosowanego miejscowo na układ immunologiczny dzieci. W trakcie leczenia zarówno ogólnego, jak i miejscowego należy unikać ekspozycji na promieniowanie UV (słońce, solarium, leczenie PUVA; należy stosować preparaty z filtrami przeciwsłonecznymi i chronić skórę odpowiednią odzieżą). Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa leczenia AZS z towarzyszącym zakażeniem; przed zastosowaniem takrolimusu w postaci maści należy zlikwidować zakażenie w miejscu leczenia. W przypadku pojawiania się zakażeń wirusem <i>Herpes simplex</i> w miejscu leczenia takrolimusem należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do ryzyka. Nie są znane skutki miejscowego działania immunosupresyjnego takrolimusu, w tym występowanie zakażeń lub nowotworów skóry, w przypadku długotrwałego stosowania leku. Pacjenci stosujący miejscowo takrolimus, u których wystąpiło powiększenie węzłów chłonnych, powinni pozostawać pod kontrolą; jeśli objawy nie ustępują i nie ma pewności co do ich etiologii lub jeśli wystąpiła ostra mononukleozą zakaźną, należy rozważyć przerwanie leczenia takrolimusem. Unikać kontaktu leku z oczami i błonami śluzowymi. Ze względu na brak odpowiednich badań nie zaleca się stosowania maści pod opatrunkami okluzyjnymi. W ciągu 2 h po miejscowym zastosowaniu takrolimusu nie stosować na obszar leczonej skóry środków zmiękczających. Nie oceniono wpływu równoczesnego stosowania innych środków stosowanych miejscowo, układowo działających kortykosteroidów lub środków immunosupresyjnych. Maść stosować ostrożnie u osób z niewydolnością wątroby. Ze względu na możliwość stałego zwiększonego wchłaniania do krwi takrolimusu w maści nie zaleca się stosowania leku przez osoby z genetycznymi wadami bariery naskórkowej. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania maści u chorych z uogólnioną erytrodermią.</p>

### Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną takrolimus. Obecnie żaden preparat zawierający takrolimus nie jest refundowany w omawianym wskazaniu.

Tabela 39 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających takrolimus

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 kaps.	139.0. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Katalog A1 <u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku,  <u>Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją:</u> Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.	ryczałt
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Prograf, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Prograf, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps.			ryczałt
	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps.			ryczałt
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps.	ryczałt			

#### 12.4.4. Leki biologiczne

W tej grupie znajdują się takie substancje jak: adalimumab.



## Charakterystyka adalimumabu

Tabela 40 Charakterystyka opcjonalnych technologii (adalimumab)

Substancja czynna	Adalimumab
Grupa ATC	L04AB
Mechanizm działania	<p>Rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne uzyskiwane przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wiąże się swoiście z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF) i hamuje jego aktywność poprzez blokowanie jego wiązania z receptorami TNF p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab wpływa również na odpowiedź biologiczną wywoływaną lub regulowaną przez TNF, w tym zmiany stężenia cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiedzialnych za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1). U chorych na RZS po leczeniu adalimumabem występuje szybkie zmniejszenie stężeń czynników ostrej fazy zapalenia (białko C-reaktywne, szybkość sedymentacji krwinek (OB)), cytokin (IL-6) i metaloproteinaz macierzy (MMP-1, MMP-3). Zwykle występuje również poprawa parametrów hematologicznych przewlekłego procesu zapalnego. Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego i Crohna, u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz u osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych adalimumabem. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego i Crohna jelita grubego stwierdzono zmniejszoną ekspresję czynników zapalenia (w tym TNF<math>\alpha</math>). U osób przyjmujących lek badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały jej gojenie się. Po podaniu s.c. lek jest wchłaniany i dystrybuowany powoli, <math>t_{max}</math> wynosi ok. 5 dni, średnia dostępność biologiczna – 64%. W zakresie dawek 0,25–10 mg/kg mc. podanych i.v. farmakokinetyka jest liniowa. Stężenie w płynie maziowym stanowi 31–96% stężenia w surowicy. <math>t_{1/2}</math> w końcowej fazie eliminacji wynosi ok. 2 tyg.</p> <p>Leczenie czynnego RZS o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi po zastosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu. Leczenie ciężkiego, czynnego i postępującego RZS u dorosłych, którzy uprzednio nie byli leczeni metotreksatem. W obu przypadkach adalimumab stosuje się w skojarzeniu z metotreksatem; lek można stosować w monoterapii, jeżeli metotreksat jest źle tolerowany lub jego dalsze stosowanie jest niewskazane. Leczenie w skojarzeniu z metotreksatem czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u dzieci i młodzieży 2.–17. rż., gdy odpowiedź na jeden lub więcej modyfikujących przebieg choroby okazała się niewystarczająca; lek można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Leczenie czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na stosowane wcześniej leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy pospolitej u dorosłych, którzy nie wykazali odpowiedzi na inne rodzaje leczenia ogólne, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA, leczenie jest źle tolerowane lub istnieją do niego przeciwwskazania. Leczenie dorosłych chorych na ciężkie czynne zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niewystarczająca. Leczenie osób dorosłych z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych, charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują. Leczenie umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci choroby Leśniowskiego i Crohna u dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na pełny i odpowiedni cykl leczenia kortykosteroidem i/lub lekiem immunosupresyjnym albo które nie tolerują takiego leczenia bądź jest ono u nich przeciwwskazane. Leczenie ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego i Crohna u dzieci i młodzieży 6.–17. rż., u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia. Umiarkowane do ciężkiego czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę lub azatioprynę lub gdy nie tolerują takiego leczenia, lub jest ono przeciwwskazane.</p>
Wskazanie	

Substancja czynna	Adalimumab
Dawkowanie i sposób podania	<p>S.C. Leczenie adalimumabem powinno być wdrożone i nadzorowane przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem. RZS. 40 mg co 2 tyg.; u niektórych osób w monoterapii 40 mg co tydzień. Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, ciężka osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych. 40 mg co 2 tyg. Choroba Leśniowskiego i Crohna. Dorośli i dzieci <math>\geq 40</math> kg mc: 80 mg w tyg. 0., następnie 40 mg w 2. tyg., jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie – 160 mg w tyg. 0., następnie 80 mg w 2. tyg. Dawka podtrzymująca 40 mg co 2 tyg., jeśli nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie korzystne może być zastosowanie dawki 40 mg co 1 tydz. Dzieci <math>&lt;40</math> kg mc. Stosować 1/2 dawki dla dorosłych. U pacjentów, którzy nie zareagowali w ciągu 4 tyg. na leczenie, może okazać się korzystne kontynuowanie leczenia do 12 tyg. W razie braku odpowiedzi po 12 tyg. stosowania adalimumabu (dotyczy to wszystkich wyżej wymienionych wskazań) należy rozważyć celowość kontynuowania leczenia. Łuszczycyca. Dorośli. Dawka początkowa 80 mg, następnie po tygodniu dawki podtrzymujące 40 mg co 2 tyg. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku. Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Dzieci 2–12. rz. 24 mg/m<sup>2</sup> pc. co 2 tyg., u dzieci w wieku 4–12 lat maks. 40 mg co 2 tyg., u dzieci w wieku 2–4 lat – maks. 20 mg co 2 tyg. Młodzież 13.–17. rz. 40 mg co 2 tyg. W razie braku odpowiedzi po 12 tyg. stosowania adalimumabu należy rozważyć celowość kontynuowania leczenia. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego. 160 mg w tyg. 0., następnie 80 mg w 2. tyg. Dawka podtrzymująca 40 mg co 2 tyg.; jeżeli nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie korzystne może być zastosowanie dawki 40 mg co 1 tydz. Odpowiedź uzyskuje się zwykle w ciągu 2–8 tyg. leczenia; nie zaleca się kontynuacji leczenia u osób, u których w tym czasie nie wystąpi odpowiedź na leczenie.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, np. posocznica albo zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA. Przed leczeniem, w jego trakcie i przez 4 mies. po odstawieniu leku pacjenta należy monitorować pod kątem wystąpienia zakażeń, w tym gruźlicy. Leczenia adalimumabem nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem (w tym z przewlekłym lub miejscowymi zakażeniami) do czasu jego opanowania. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów narażonych na wystąpienie gruźlicy oraz u osób które odbyły podróż w rejon o dużym ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic (histoplazmoza, kokcydioidomykoza, blastomykoza), należy rozważyć stosunek oczekiwanych korzyści do ryzyka związanego z leczeniem. Pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpi nowe zakażenie, należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, podawanie adalimumabu należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. U osób z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, lek należy stosować ostrożnie. Stosować ostrożnie w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania w celu wykluczenia zarówno czynnego, jak i nieczynnego zakażenia gruźlicą (wywiad, badania przesiewowe). W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwgruźliczą. Profilaktykę przeciwgruźliczą należy również rozważyć u osób z kilkoma czynnikami ryzyka lub istotnymi czynnikami ryzyka oraz negatywnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy, jak również u osób z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia. W razie wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych takich jak gorączka, e samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, nacieki w płucach lub inne poważne ogólnoustrojowe objawy z współistniejącym wstrząsem lub bez niego, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne i natychmiast przerwać leczenie adalimumabem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. Nosicielei HBV leczonych adalimumabem należy monitorować pod kątem wystąpienia czynnego zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność u osób z chorobami demielinizacyjnymi OUN. W przypadku wystąpienia poważnej reakcji alergicznej należy przerwać leczenie. Nie można wykluczyć, że stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, zwiększa ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów. Ze względu na brak odpowiednich badań należy zachować ostrożność podczas stosowania u chorych na nowotwory oraz z chorobą nowotworową w wywiadzie. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem oraz w jego trakcie należy wykonywać badania na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem, szczególnie u pacjentów poddanych intensywnemu leczeniu immunosupresyjnemu w wywiadzie oraz pacjentów z łuszczycą leczonych metoda PUVA w wywiadzie. Lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z POChP oraz u osób palących nałogowo. Osoby z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego lub osoby z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości,</p>

Substancja czynna	Adalimumab
	<p>należy poddawać badaniom w kierunku dysplazji przez rozpoczęciem leczenia adalimumabem oraz przez cały czas trwania choroby. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u osób z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi. Nie ma danych na temat stosowania leku u chorych z niewydolnością wątroby i/lub nerek. W trakcie leczenia adalimumabem nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, jeśli to tylko możliwe, zaleca się przeprowadzenie u dzieci wszystkich szczepień zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez 5 mies. od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży. U osób z niewydolnością serca klasy I lub II wg NYHA należy zachować ostrożność; w razie pogorszenia czynności serca leczenie adalimumabem należy przerwać. Należy zachować ostrożność u osób poddawanych zabiegom operacyjnym podczas leczenia adalimumabem. Podczas stosowania adalimumabu może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciw własnym antygenom. W razie wystąpienia zespołu toczniopodobnego i przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA po leczeniu adalimumabem nie należy kontynuować stosowania tego leku. U chorych leczonych adalimumabem z powodu choroby Leśniowskiego i Crohna brak reakcji na terapię może być spowodowany istniejącym zwłóknieniem zwięzającym światło, wymagającym leczenia chirurgicznego. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia. Podczas skojarzonego leczenia z azatiopryną/6-merkaptopuryną osób dorosłych z chorobą Leśniowskiego i Crohna, obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i ciężkich działań niepożądanych związanych z zakażeniami w porównaniu z monoterapią adalimumabem.</p>

### Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną adalimumab.

Obecnie adalimumab nie jest finansowany we wnioskowanym wsazaniu.

Tabela 41 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających adalimumab.

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w programie lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fioł.+ 2 strz.	1050.1, blokery TNF	Katalog B Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji: B.33.	bezpłatne
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (+2 gaziki)	adalimumab	Katalog B Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji: B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.47.	bezpłatne

## 13. Spis tabel

Tabela 1 Klasyfikacja PUCAI [13, 24].....	14
Tabela 2 Skaia aktywności WZJG wg Mayo [13].....	15
Tabela 3 Klasyfikacja aktywności WZJG u dzieci wg <i>Ryżko i Woynarowskię</i> [13].....	16
Tabela 4 Porównanie występowania objawów chorobowych w ChLC i WZJG. Różnice między WZJG a ChLC [28].....	17
Tabela 5 Podsumowanie schematu leczenia WZJG u dzieci wg wytycznych NICE [33].....	23
Tabela 6 Postępowanie ratunkowe (druga linia leczenia) przy braku skuteczności kortykosteroidoterapii u dzieci z WZJG [38].....	32
Tabela 7 Dane rejestracyjne dla produktu <i>Remsima</i> <sup>®</sup> .....	37
Tabela 8 Stanowiska Rady oraz Prezesa AOTMiT w sprawie zastosowania infliksymabu w leczeniu WZJG.....	38
Tabela 9 Rekomendacje zagraniczne dla infliksymabu w populacji pediatrycznej z WZJG.....	39
Tabela 10 Decyzje refundacyjne dla produktu <i>Remsima</i> <sup>®</sup> w krajach UE.....	40
Tabela 11 Stan finansowania zabiegu kolektomii.....	46
Tabela 12 PICOS.....	49
Tabela 13 WZJG w populacji pediatrycznej – polskie dane epidemiologiczne.....	52
Tabela 14 Kalkulacja populacji docelowej – WZJG u dzieci i młodzieży (6-17 r.ż.).....	54
Tabela 15 WZJG w populacji pediatrycznej – zagraniczne dane epidemiologiczne.....	55
Tabela 16 WZJG – aktualne (polskie oraz zagraniczne) dane epidemiologiczne (populacja osób dorosłych).....	58
Tabela 17 Poziomy rekomendacji wg Oxford Center for Evidence-based Medicine [38].....	61
Tabela 18 Poziomy rekomendacji Oxford Center for Evidence-based Medicine [30].....	61
Tabela 19 Poziomy rekomendacji SIGN [63].....	62
Tabela 20 Charakterystyka opcjonalnych technologii medycznych (sulfasalazyna).....	65
Tabela 21 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę.....	66
Tabela 22 Charakterystyka opcjonalnych technologii medycznych (mesalazyna).....	66
Tabela 23 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających mesalazynę.....	67
Tabela 24 Charakterystyka alternatywnych technologii (hydrokortyzon).....	68
Tabela 25 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających hydrokortyzon.....	69
Tabela 26 Charakterystyka opcjonalnych technologii (prednizon).....	70
Tabela 27 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających prednizon.....	71
Tabela 28 Charakterystyka alternatywnych technologii (prednizolon).....	72
Tabela 29 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających prednizolon.....	73
Tabela 30 Charakterystyka opcjonalnych technologii (metylprednizolon).....	74
Tabela 31 Informacje na temat sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających metyloprednizolon.....	76
Tabela 32 Charakterystyka opcjonalnych technologii (azatiopryna).....	77
Tabela 33 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających azatiopryna.....	78
Tabela 34 Charakterystyka alternatywnych technologii (merkaptopuryna).....	78

---

Tabela 35 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających merkaptopurynę.....	80
Tabela 36 Charakterystyka opcjonalnych technologii (cyklosporyna).....	80
Tabela 37 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających cyklosporynę.....	84
Tabela 38 Charakterystyka opcjonalnych technologii (takrolimus).....	85
Tabela 39 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających takrolimus .....	88
Tabela 40 Charakterystyka opcjonalnych technologii (adalimumab).....	89
Tabela 41 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających adalimumab.....	91

---

## 14. Spis rysunków

---

Rysunek 1 Schemat leczenie WZJG w populacji pediatrycznej [30].....	29
Rysunek 2 Schemat terapeutyczny leczenia pacjentów pediatrycznych z ostrą ciężką postacią WZJG [38].....	34

## 15. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i taryfacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=12>
2. 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. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
3. Wnioskowany program leków: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” (projekt programu nadesłany przez Zleceniodawcę).
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® infliksymab (20/04/2015)
5. Iwańczak B., Iwańczak F.: Zmienność epidemiologiczna i kliniczna zapaleń jelit u dzieci. *Pediatrya Współczesna* 2009,11(2):63-66.
6. Iwańczak B, Ryzko J, Klerkuś J, Jankowski P. Biological treatment of inflammatory bowel diseases in children in the years 2004-2013 in Poland. *Pol Merkur Lekarski*. 2014 May;36(215):311-5.
7. Łaszewska Agata, Laskowska Beata, Natkaniec Monika, Gajda Krzysztof, Gilewski Dariusz. Przewlekłe choroby zapalne – naturalna historia choroby – epidemiologia – uwarunkowania ekonomiczne. Kraków 2014. [http://www.konstruktywni.org.pl/web/uploads/media/Przewlek%C5%82e%20choroby%20zapalne\\_update.pdf](http://www.konstruktywni.org.pl/web/uploads/media/Przewlek%C5%82e%20choroby%20zapalne_update.pdf) (ostatni dostęp: 11.09.2015 r.).
8. Iwańczak F, Krzesiek E, Iwańczak B. Epidemiologia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci z województwa dolnośląskiego i opolskiego. *Pediatr Pol* 2002; 77: 301-9.
9. Szoceklík A. Interna Szoceklík 2012 Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna.
10. Loftus C. G. , Loftus Jr E. V. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 254–61.
11. Barylski M. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego. [http://j-elita.org.pl/images/upload/Astellas/WZJG\\_poprawka.pdf](http://j-elita.org.pl/images/upload/Astellas/WZJG_poprawka.pdf) (ostatni dostęp: 11.09.2015 r.).
12. Iwańczak B., Iwańczak F.: Leczenie ciężkiego ostrego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. *Pediatrya Współczesna* 2011,13(3):175-180.
13. Iwańczak B., Iwańczak F., Klasyfikacja rozległości i aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i dorosłych, *Pediatrya Współczesna, Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka*, 2011
14. Anna Buchner, Franciszek Iwańczak. Etiopatogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. *Nowa Pediatrya* 3/2002, s. 174-178. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2297,etiopatogeneza-wrzodziejajacego-zapalenia-jelita-grubego.html> (ostatni dostęp:11.09.2015 r.)
15. Mokrowiecka A. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa). <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65244.wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-colitis-ulcerosa> (stan na 14.09.2015 r.)
16. Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2: 215-29.
17. Małgorzata Mossakowska przy współpracy dr n. med. Katarzyny Karolewskiej-Bochenek. Konsultacja medyczna dr hab. n. med. Piotr Albrecht. Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita. Poradnik dla młodzieży i rodziców dzieci chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa*) lub chorobę Leśniowskiego-Crohna. Kraków 2012.
18. Turlejska Monika, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – objawy i leczenie, <http://wylecz.to/pl/choroby/uklad-pokarmowy/wrzodziejajace-zapalenie-jelita-grubego-objawy-i-leczenie.html#>
19. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;4(9):1118-23. Epub 2006 Jul 3.
20. Pituch-Zdanowska A, Banaszkiewicz A, Dziekiewicz M, i inni. Overweight and obesity in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Adv Med Sci*. 2015 Aug 8;61(1):28-31.
21. Turner D, Walsh CM, Benchimol EL, Mann EH, Thomas KE, Chow C, McLernon RA, Walters TD, Swales J, Steinhart AH, Griffiths AM. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut*. 2008 Mar;57(3):331-8.
22. Toporowska-Kowalska E., Płoczek A., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – postępy w gastroenterologii dziecięcej 2012/2013. Łódź 2014

23. Satsangi J. i wsp., The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications, *Gut*, 2006, 55, 749-753
24. Turner D., Otley A.R., Mack D. i wsp., Development, validation and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index, *Gastroenterology*, 2007, 133, 423-432
25. Rutgeerts P., Sandborn W.J., et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis *N Engl J Med* 353:23 December 8, 2005.
26. Levine A., Griffiths A., Markowitz I. i wsp.: Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris Classification, *Inflamm.Bowel Dis.*, 2010
27. Medycyna Praktyczna – Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65244.wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-colitis-ulcerosa>
28. Kugathasan S., Judd R.H., Hoffman R.G. i wsp., Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population – based study., *J. Pediatr.*, 2003, 143, 41, 1-7
29. Jankowska Agnieszka, Steżenie osteoprotegeryny i lenda receptora aktywującego czynnik jądrowy kappa b w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci, Gdańsk 2009
30. Turner D1, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Sep;55(3):340-61.
31. Eder P.1, Łodyga M., Łykowska-Szuber M i inni. 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.
32. Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis. NICE technology appraisal guidance 163 (2008). [www.nice.org.uk/guidance/TA163](http://www.nice.org.uk/guidance/TA163). (NICE 2008a)
33. Ulcerative colitis: Management in adults, children and young people. NICE Clinical Guidelines CG 166 (2013) [www.nice.org.uk/guidance/cg166](http://www.nice.org.uk/guidance/cg166).
34. 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) NICE Technology Appraisal Guidance 329 (2015) [www.nice.org.uk/guidance/ta329](http://www.nice.org.uk/guidance/ta329).
35. Infliximab for subacute manifestations of ulcerative colitis. NICE technology appraisal guidance 140 (2008) [www.nice.org.uk/guidance/TA140](http://www.nice.org.uk/guidance/TA140). (NICE 2008b).
36. Adalimumab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis (terminated appraisal). NICE technology appraisal guidance 262 (2012). [www.nice.org.uk/guidance/TA262](http://www.nice.org.uk/guidance/TA262). (NICE 2008c)
37. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanss J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Apr;10(4):391-9.e1.
38. Turner D1, Travis SP, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):574-88. doi: 10.1038/ajg.2010.481. Epub 2011 Jan 11.
39. Sandhu BK1, Fell JM, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Feb;50 Suppl 1:S1-13. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181c92c53.
40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <http://www.cadth.ca/en/search>
41. National institute for Health and Clinical Excellence [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
42. Scottish Medicines Consortium, [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice\\_Directory/SMC\\_Advice\\_Directory](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Directory)
43. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
44. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee <http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac/ptac-minutes/>
45. Institute for Rational Farmakoterapi <http://www.irf.dk/en/>
46. All Wales medicines Strategy Group <http://www.awmsg.org/>
47. Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, [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)
48. Stanowisko Rady Przejrzystości, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/081/SRP/U\\_28\\_323\\_121029\\_stanowisko\\_96\\_Re micade\\_zapalenie\\_jelita.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/081/SRP/U_28_323_121029_stanowisko_96_Re micade_zapalenie_jelita.pdf)
49. Rekomendacja NICE, <http://www.nice.org.uk/guidance/ta329/chapter/4-Evidence-and-interpretation>



50. Rekomendacja HAS, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13741\\_REMSIMA\\_INS\\_PIS\\_Avis%20CT13741.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13741_REMSIMA_INS_PIS_Avis%20CT13741.pdf)
51. Rekomendacja SMC, [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/854\\_13\\_infliximab\\_Remicade/infliximab\\_Remicade](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/854_13_infliximab_Remicade/infliximab_Remicade)
52. Rekomendacja PBAC <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/infliximab-psd-07-2014.pdf>
53. Rekomendacja PTAC <https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-gastrointestinal-subcommittee-minutes-2014-05-21.pdf>
54. Rekomendacja AWMMSG, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/931>
55. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
56. Dane udostępnione przez Firmę Zlecającą.
58. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis, 24 January 2008, CHMP/EWP/18463/2006 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003266.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003266.pdf)
59. Ruemmele Frank M., et al., Outcome measures for clinical trials in paediatric IBD: an evidence-based, expert-driven practical statement paper of the paediatric ECCO committee, Gut 2015;64:438-446.
60. Medycyna Praktyczna. Indeks Leków: <http://indeks.mp.pl/>
61. Kolektomia, [http://ec.grisol.com/kolektomia#ox\\_risks](http://ec.grisol.com/kolektomia#ox_risks)
62. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego w MedycynaPraktyczna.pl [odczyt: 31.08.2015] <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.il.4.17..html>
63. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2011 r. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123>.
64. Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Ryzko J, Szamotulska K, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002-2004. Digestion 2009;79(2):121-9.
65. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog grup”).
66. Załącznik nr 8 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Charakterystyka JGP”).
67. Przybyszewska K., Wedrychowicz A., Jedynek-Wasowicz U. Epidemiologia zachorowań na wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci z makroregionu południowej Polski. Badanie retrospektywne 1992-2000. Materiały naukowe XXVIII Ogólnopolskiego Zjazdu Pediatrów, Rzeszów, 16-18.06.2005.
68. Jedynek-Wasowicz U, Wedrychowicz A, Przybyszewska K, et al: Epidemiology of ulcerative colitis in children in southern Poland: retrospective study 1992–2002. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39:S302.
69. Komplet analiz HTA dla: Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp-strz, EAN 5909990005055; Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, EAN 5909990005031. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/519-zlecenia-2014/3056-zlecenie-138-2014> (stan na 14.06.2015 r.)
70. Ashton JJ, Wiskin AE, Ennis S, Batra A, Afzal NA, Beattie RM. Rising incidence of paediatric inflammatory bowel disease (PIBD) in Wessex, Southern England. Arch Dis Child 2014 Jul;99(7):659-64.
71. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Oreš R. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002-2010. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014 Mar;58(3):325-32.
72. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, et al. Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011. Dig Liver Dis 2014 May;46(5):405-11.
73. Agnarsson U, Bjornsson S, Johansson JH, Sigurdsson L. Inflammatory bowel disease in Icelandic children 1951-2010. Population-based study involving one nation over six decades. Scand J Gastroenterol 2013 Dec;48(12):1399-404.

74. Maimborg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 Jul;57(1):29-34.
75. Muller KE, Lakatos PL, Arato A, Kovacs JB, Varkonyi A, Szucs D, et al. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 Nov;57(5):576-82.
76. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jimenez S, Martínez-Gomez MJ, Medina E. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013 Jan;19(1):73-80.
77. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:999-1005. (dane na podstawie abstraktu).
78. Hope B, Shahdadpuri R, Dunne C, Broderick AM, Grant T, Hamzawi M, et al. Rapid rise in incidence of Irish paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2012 Jul;97(7):590-4.
79. Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, Franke A, Borthne A, Rydning A, et al. A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(4):446-56.
80. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Wewer V. Paediatric inflammatory bowel disease during a 44-year period in Copenhagen County: occurrence, course and prognosis—a population-based study from the Danish Crohn Colitis Database. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Nov;21(11):1291-301.
81. Oreš R, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 May;48(5):579-86.
82. Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, et al. High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study]. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:111-116.
83. Abakar-Mahamat A, Filippi J, Pradier C, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Corsica from 2002 to 2003. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31:1098-1103.
84. Ahmed M, Davies IH, Hood K, Jenkins HR. Incidence of paediatric inflammatory bowel disease in South Wales. *Arch Dis Child* 2006 Apr;91(4):344-5.
85. Kolek A, Janout V, Tichy M, et al. The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:362-363.
86. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, et al. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut.* 2003;52:1432-1434.
87. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001;357:1093-4.
88. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, Snapper SB, Li W, Mojaverian N, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014 Oct;147(4):803-13.
89. Al-Qabandi WA, Buhamrah EK, Hamadi KA, Al-Osaimi SA, Al-Ruwayeh AA, Mada J. Inflammatory bowel disease in children, an evolving problem in Kuwait. *Saudi J Gastroenterol* 2011 Sep;17(5):323-7.
90. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 Jan;50(1):27-31.
91. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van LJ, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011 Jan;17(1):423-39.
92. Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, et al: Epidemiological characteristics of nflammatory bowel disease in north-eastern Poland. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2630-2633.
93. 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.
94. Burisch J1, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ledefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 2014 Apr;63(4):588-97. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636. Epub 2013 Apr 20.
95. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009;46:20-25.

- 
96. Gheorge C. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16 (11): 1153-9
  97. Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L.Scand. Is the epidemiology of inflammatory bowel disease changing in Eastern Europe? *J Gastroenterol.* 2006 Jul;41(7):870-1; author reply 871-2
  98. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html> (ostatni dostęp 15.09.2015).
  99. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
  100. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: A systematic review. *Inflammatory Bowel Dis* 2011; 17:440-449.
  101. Rencz F, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Śliwożyński A, Diculescu MM, Kupcinskas L, Gecse KB, Gulácsi L, Lakatos PL. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 14;21(6):1728-37. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1728. Review