

Infliksymbab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
wrzesień 2015

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Alvogen Poland sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Alvogen Poland sp. z o.o.
ul. Książnica 4a
01-607 Warszawa
Tel. +48 22 460 92 00
Fax +48 22 869 07 15

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	3
Skróty i akronimy.....	4
1 Cel opracowania.....	5
2 Populacja	6
2.1 Definicja	6
2.2 Etiologia i patogenezę	6
2.3 Epidemiologia.....	7
2.4 Obraz kliniczny	9
2.5 Objawy.....	10
2.6 Rozpoznanie i diagnostyka.....	10
2.7 Leczenie	13
2.7.1 Sposoby postępowania w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna	13
2.7.2 Wytyczne kliniczne.....	15
2.7.3 Opinia ekspertów europejskich dotycząca czasu trwania leczenia podtrzymującego	32
2.7.4 Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna – program lekowy.....	32
3 Interwencja.....	34
3.1 Inflixymab (Inflixtra®)	34
3.2 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.....	38
3.3 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.....	40
3.3.1 Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)	40
3.3.2 Rekomendacja PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia).....	41
3.3.3 Rekomendacja HAS (Haute Autorité de Santé, Francja).....	42
4 Komparatory	45
5 Oceniane punkty końcowe	47
6 Problem decyzyjny w schemacie PICO.....	48
Spis tabel.....	49
Piśmiennictwo	50

Skróty i akronimy

5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	azatiopryna
CDAI	indeks aktywności choroby Crohna (ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i>)
chLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i>)
ECCO	Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
IBDQ	kwestionariusz nieswoistych zapaleń jelit (ang. <i>Inflammatory Bowel Diseases Questionnaire</i>)
MTX	metotreksat
NHS	ang. <i>National Health Service</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OB	Odczyn Biernackiego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBMC	jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood mononuclear cells</i>)
PCDAI	pediatryczny indeks aktywności choroby Crohna (ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
TNF	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)

1 Cel opracowania

Celem raportu oceny technologii medycznej jest weryfikacja skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz ekonomicznych następstw stosowania infliksymabu (Inflectra®) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (chLC), trwającym do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednak nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.

Kontekst kliniczny analizy określono według schematu PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

2 Populacja

Populacją docelową dla leczenia infliksymabem, zgodnie z aktualnym zapisem programu lekowego są pacjenci z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF- α , lub występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia.

W ramach poniższej analizy uwzględniono populację pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których stosowano leczenie podtrzymujące nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej i u których w ciągu 12 miesięcy terapii nie stwierdzono braku odpowiedzi na leczenie infliksymabem.

2.1 Definicja

Choroba Leśniowskiego-Crohna (potocznie nazywana chorobą Crohna) należy do grupy nieswoistych zapaleń jelit (NZJ). Jest to przewlekły, zwykle ziarniniakowaty proces zapalny, w którym zmiany chorobowe występują odcinkowo, przedzielone obszarami wolnymi od procesu zapalnego i mogą być zlokalizowane na całej długości przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy, niesymetryczny i pełnościenny. Najczęstsza lokalizacja zmian to końcowy odcinek jelita krętego i początkowy jelita grubego. Ze względu na zajęcie przez proces chorobowy wszystkich warstw ściany jelita, często zdarzają się powikłania w postaci przetok, ropni, zwężeń i spontanicznych perforacji wymagające interwencji chirurgicznej.^{1,2}

2.2 Etiologia i patogeneza

Podatność na zachorowanie może zależeć m.in. od mutacji genu białka NOD2 (ang. *nucleotide oligomerization domain*), zwanego też CARD15 (ang. *caspase recruitment domain family*) zlokalizowanego na chromosomie 16, regulującego aktywację makrofagów w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne. Obecność dwóch alleli zmutowanego genu zwiększa ryzyko zachorowania na chLC 20-40-krotnie. W rozwoju procesu zapalnego ważną rolę odgrywają TNF- α i inne cytokiny prozapalne. Palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania i pogarsza przebieg chLC. Najbardziej charakterystyczną cechą choroby są odcinkowe zmiany zapalne w jelicie cienkim lub grubym, przedzielone fragmentami zdrowymi. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, ale stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadząc do jej zniszczenia i włóknienia, czego następstwem jest powstawanie przetok i zwężeń.^{1,2}

2.3 Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna są zróżnicowane. Szacuje się, że rozpowszechnienie choroby wynosi od około 40-50 do około 100 przypadków na 100 000 osób. W krajach europejskich rozpowszechnienie waha się od 1,5 (w Rumunii) do 213 (w Szwecji) przypadków na 100 000 mieszkańców.³ Obserwuje się, że rozpowszechnienie choroby Leśniowskiego-Crohna jest wyższe w krajach rozwiniętych oraz krajach położonych na północy Europy.⁴

Zapadalność na tę chorobę w krajach europejskich szacowana jest na około 0,3 do 12,7 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie.^{5,6} Zapadalność na chLC waha się w zależności od regionu, w którym jest badana. Wielka Brytania, północna Ameryka i północne części Europy to regiony o największej zapadalności.⁷ W duńskim badaniu z 1997 roku pojawia się informacja, że współczynnik zapadalności dla mężczyzn na 100 000 osobolat wzrósł z 3,3 w 1981-1984 roku do 4,1 w 1989-1992 roku. W przypadku kobiet na tym samym obszarze i w tych samych przedziałach czasowych współczynnik zapadalności wzrósł z 4,6 do 6,2. Szczyt zapadalności odnotowano wśród 15-29-latków, ze współczynnikiem zapadalności wynoszącym odpowiednio 5,3 oraz 9,1 dla mężczyzn i kobiet.⁸ Ostatnie badanie, w którym uwzględniono wszystkie nowe przypadki chLC w Finlandii pomiędzy 2000 i 2007 rokiem, wykazało ogólną zapadalność wynoszącą 9,2 na 100 000 mieszkańców. Współczynnik zapadalności badany w USA, w Olmsted County w stanie Minnesota, wyniósł 5,7 przypadków na 100 000 osobolat pomiędzy 1940 i 1993 rokiem. W okresie objętym badaniem odnotowano wzrost w zapadalności: w 1940-1943 współczynnik zapadalności wynosił 1,0, podczas gdy w latach 1984-1993 wynosił 6,9.⁹ Zapadalność w krajach Azji i Afryki jest niska, jakkolwiek badania z tych rejonów sugerują, że zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna wzrasta.^{10,11} Dane epidemiologiczne wskazują na ciągły wzrost zapadalności na chLC. Szacuje się, że wzrost ten może wynosić w ciągu dekady nawet około 70%.^{12 13}

Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności na chorobę Leśniowskiego-Crohna w populacji polskiej. Od 2005 roku rozpoczęto w Polsce tworzenie rejestru chorych z chLC. W sierpniu 2015 roku w rejestrze znajdowało się 6135 chorych z 95 ośrodków w całej Polsce.¹⁴

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja Polski w czerwcu 2014 wynosiła 38 483 957 osób. Przy przyjęciu rozpowszechnienia choroby wynoszącego od 40 do 100 przypadków na 100 000 osób, liczba chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce wynosiłaby od około 15 394 do 38 484.

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów, w 2014 roku liczba hospitalizacji i zabiegów związanych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wyniosła 7 754 – patrz poniższa tabela.

Tabela 1. Liczba hospitalizacji z powodu chLC w 2014 roku wg statystyk JGP.

Grupa	ICD-10	Opis	Liczba hospitalizacji
F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	75
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	22
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	22
	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	57
F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	126
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	114
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	105
	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	161
F58 Choroby zapalne jelit	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	1067
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	769
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	1929
	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	3183
P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	124
Suma			7754

Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych między 15. a 40. rokiem życia, ale zachorowalność może dotyczyć każdego wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż.^{1,2} Nie zaobserwowano różnic w zapadalności ze względu na płeć.⁶

Zauważono predyspozycje rodzinne do wystąpienia chLC – bliźnięta monozygotyczne chorują częściej niż dizygotyczne, krewni pierwszego stopnia są 2-4 razy bardziej zagrożeni wystąpieniem choroby niż populacja ogólna. Żydzi chorują 3-5 razy częściej niż przedstawiciele innych narodowości, a rasa biała 2-5 razy częściej niż osoby rasy kolorowej.¹⁵ Do czynników zaostrzających przebieg choroby należą zakażenia (dróg oddechowych i przewodu pokarmowego), przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a przede wszystkim palenie papierosów.^{5,16} Palacze chorują na chorobę Leśniowskiego-Crohna 2 razy częściej niż niepalący, a przebieg choroby jest u nich dużo cięższy.¹⁶

Rokowanie dotyczące możliwości wyleczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest niepomyślne, choć zależy od ciężkości choroby, częstotliwości nawrotów i umiejscowienia zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym. U wielu chorych uzyskuje się co najwyżej okresową remisję. Przynajmniej połowa pacjentów musi być operowana w ciągu życia. Wyniki operacji nie są jednak w pełni zadowalające. W chorobie dotyczącej jelita cienkiego częstość nawrotów osiąga do 70%. Niespełna połowa pacjentów leczonych chirurgicznie wymaga ponownej operacji. W chLC z zajęciem jelita grubego rokowanie wydaje się lepsze, chociaż nawet po proktokolektomii pojawiają się wznovy w jelicie krętym u 7-10% chorych.¹⁷ Choroba Leśniowskiego-Crohna rzadko stanowi bezpośrednią przyczynę zgonu, choć w

przypadku ciężkiej choroby może dojść do perforacji przewodu pokarmowego zakończonej zgonem.

Całkowita śmiertelność wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna jest wyższa o około 50% niż w normalnej populacji,¹⁸ przy czym najwyższa jest u pacjentów w przypadku zajęcia okrężnicy oraz z cechami odpowiedzi zapalnej.¹⁹ Choroba w znacznym stopniu wpływa na zdolność do wykonywania pracy. W rok po ustaleniu rozpoznania 75% pacjentów jest nie w pełni zdolnych do pracy, a po 5-10 latach około 15% jest trwale niezdolnych do pracy. Biorąc pod uwagę fakt, że choroba dotyczy głównie młodych osób w wieku produkcyjnym, potencjalne straty dla gospodarki, związane z utratą produktywności chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna mogą być znaczne.²⁰

2.4 Obraz kliniczny

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

- jelita – najczęstsza lokalizacja zmian to końcowy odcinek jelita krętego (40-50% przypadków); u 25-30% chorych choroba jest ograniczona do jelita cienkiego; jelito cienkie i grube zajęte są jednocześnie w 30-40% przypadków, a samo jelito grube w 20% przypadków;
- górny odcinek przewodu pokarmowego – zmiany w przełyku, żołądku i dwunastnicy występują u 0,5-13% chorych; zmiany w jamie ustnej stwierdza się u 40-80% dzieci i 5-20% dorosłych, niekiedy na początku choroby, a czasami po wielu latach od rozpoznania;
- okolica odbytu – charakterystyczne dla chLC są zmiany w okolicy odbytu, takie jak szczeliny, przetoki lub ropnie; stwierdza się je u 35-45% pacjentów.^{1,2}

Ponieważ choroba Leśniowskiego-Crohna ma u swego podłoża ogólnoustrojowe zaburzenia hemostazy, pacjenci często skarżą się również na dolegliwości spoza przewodu pokarmowego. Objawy pozajelitowe występują u 6-47% chorych i najczęściej współistnieją z lokalizacją zmian zapalnych w jelicie grubym. Najczęściej dotyczą one:

- stawów (20-30%): zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów, głównie krzyżowo-biodrowych,
- skóry (2-15%): rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry,
- oczu (3-5%): zapalenie jagodówki, zapalenie twardówki.^{1,2}

2.5 Objawy

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

- postać z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego – niekiedy pierwszym objawem jest niedokrwistość, gorączka o nieznanym przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym, wywołany ropniem zakątniczym; u większości chorych dominują bóle brzucha i biegunka;
- jelito grube – objawy mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego, najczęstszym objawem jest biegunka, makroskopowa domieszka krwi występuje rzadko, często występuje ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego;
- jama ustna – ból jamy ustnej i dziąseł, owrzodzenia aftowe;
- przełyk – dysfagia, odynofagia;
- żołądek i dwunastnica – ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika);
- okolica odbytu – wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołodbytowe; występują u 50-80% chorych z zajęciem jelita grubego, a w 27% przypadków mogą być pierwszym objawem choroby.^{1,2}

Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna często wymagają stałej intensywnej terapii oraz licznych zabiegów operacyjnych, co może prowadzić do znacznego inwalidztwa. W dłuższej natomiast perspektywie istnieje ryzyko rozwinięcia skrobiawicy czy transformacji nowotworowej w okrężnicy i odbytnicy. Również odległym, lecz rzadkim skutkiem choroby zapalnej jelit jest rak jelita grubego (ok. 1,5% chorych). Czynnikiem zwiększającym ryzyko jego wystąpienia są: długi czas trwania choroby i zajęcie znacznej części jelita grubego.^{5,15,17}

2.6 Rozpoznanie i diagnostyka

Diagnostyka choroby Leśniowskiego-Crohna opiera się przede wszystkim na badaniach obrazujących i badaniu histopatologicznym wycinków ściany jelita. Obraz kliniczny choroby jest niespecyficzny, typowy dla infekcyjnych zapaleń przewodu pokarmowego, zwłaszcza w przypadku pierwszej manifestacji choroby. W badaniu podmiotowym i przedmiotowym należy zatem zawsze zwrócić uwagę na pozajelitowe manifestacje chLC. W badaniu przedmiotowym możliwe jest stwierdzenie tkliwości powłok brzusznych i obecności patologicznych oporów. Należy zbadać dokładnie okolice odbytu, gdyż zmiany w tym obrębie są częste w początkowym etapie choroby.^{2,15,21,22}

Wyniki badań biochemicznych, takie jak podwyższone CRP, leukocytoza, wskazują na toczący się proces zapalny, ale nie różnicują jego etiologii. Do nich dołączają się objawy

zależne od zespołu złego wchłaniania: niedokrwistość z niedoboru witaminy B, hipoalbuminemia, hipokalemia z towarzyszącymi ciężkimi zmianami śluzówkowymi, zaburzenia elektrolitowe przy przedłużającej się bieguncie lub niedokrwistość z niedoboru żelaza przy współwystępującym podkrwawianiu.^{2,15,21,22} Badania bakteriologiczne służą różnicowaniu choroby Leśniowskiego-Crohna i infekcyjnych zapaleń jelit.²¹ Stosuje się również badania obrazowe (wlew do jelita cienkiego, scyntygrafia znakowanymi leukocytami), ultrasonografię, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny oraz badania endoskopowe i histopatologiczne.¹

Nie ma jednej obowiązującej klasyfikacji choroby Leśniowskiego-Crohna. W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności chLC CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*) oraz PCDAI (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*). Każdemu stanowi choroby odpowiada punktacja, ustalona na podstawie oceny 8 zmiennych (patrz tabela poniżej), gdzie 2 zmienne odpowiadają subiektywnym odczuciom. Podstawowym elementem w ocenie jest liczba luźnych wypróżnień, innymi: bóle brzucha, ogólne samopoczucie, masa ciała, obecność namacalnego guza w brzuchu, konieczność stosowania leków przeciwbiegunkowych, hematokryt, OB oraz poziom albumin.^{1,17,23,24}

Tabela 2. Obliczanie wskaźnika aktywności chLC (CDAI).

Parametry kliniczne i laboratoryjne	Punkty
Ilość płynnych lub luźnych stolców każdego dnia przez 7 dni	suma x 2
Ból brzucha (stopniowany od 0-3) każdego dnia przez 7 dni	suma x 5
Ogólna subiektywna ocena samopoczucia od 0 (dobre) do 4 (bardzo złe) każdego dnia przez 7 dni	suma z wszystkich dni tygodnia x 7
Objawy pozajelitowe i obecność powikłań*	suma x 20
Przyjmowanie leków przeciwbiegunkowych (0 – nie, 1 – tak)	x 30
Obecność guza w jamie brzusznej (0 brak, 1 wątpliwy, 5 obecny)	x 10
Hematokryt <0,47 u mężczyzn i <0,42 u kobiet	x 6
Procent odchylenia od wagi należnej	x 1

* Dodatkowy punkt za obecność każdego z powikłań: bóle stawów lub zapalenie stawów; zapalenie tęczówki lub naczyńówki; rumień guzowaty, *pyoderma gangrenosum* lub wrzodzące zmiany błon śluzowych; szczelina odbytu, przetoka lub ropień; inne przetoki; gorączka przez ostatni tydzień.

Ocena aktywności choroby (suma punktów):

- <150 – remisja,
- 150-220 – mała aktywność,
- 220-450 – średnia aktywność,
- >450 – duża aktywność.

Redukcja liczby punktów o co najmniej 70 jest dowodem odpowiedzi na leczenie.

Tabela 3. Obliczanie wskaźnika aktywności chLC (PCDAI).

Parametry kliniczne i laboratoryjne		Punkty
Bóle brzucha	brak	0
	słabe	5
	silne	10
Stolce (dziennie)	<2, bez krwi	0
	2-5 luźnych i ślad krwi	5
	>5 lub znaczne krwawienie	10
Samopoczucie	dobrze	0
	gorsze	5
	złe	10
Stężenie hemoglobiny	>12	0
	10-12	2,5
	<10	5
OB (mm/h)/ESR (mm/h)	>20	0
	20-50	2,5
	>50	5
Stężenia albumin (g/dl)	>35	0
	31-35	5
	<31	10
Wskaźnik Cole'a (%)	>85	0
	80-85	10
	<80	20
Badanie palpacyjne brzucha	brak tkliwości i oporu	0
	nieznaczna tkliwość lub wyczuwalny guz	5
	wyraźna tkliwość i guz	10
Zmiany okołodbytnicze	brak	0
	niewielkie	5
	przetoki	10
Objawy pozajelitowe (gorączka >38°C, zapalenie jamy ustnej, stawów itp.)	brak	0
	1	5
	2 lub więcej	10

Ocena aktywności choroby (suma punktów):

- 0-10 – brak aktywności choroby,
- 11-25 – łagodna postać choroby,
- 26-50 – umiarkowana postać choroby,
- >51 – ciężka postać choroby.

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

- aktywność mała – chory może chodzić, jeść i pić; utrata masy ciała < 10%; bez niedrożności przewodu pokarmowego, gorączki, bez cech odwodnienia, badalnego oporu, tkliwego brzucha, stężenia białek CRP zazwyczaj zwiększone;
- aktywność umiarkowana – okresowe wymioty lub utrata masy ciała >10%; leczenie postaci łagodnej jest nieskuteczne; w badaniu jamy brzusznej stwierdza się tkliwy opór; bez cech jawnej niedrożności; podwyższone stężenie CRP;
- aktywność duża – wyniszczenie (BMI < 18 kg/m²), niedrożność lub ropień; objawy utrzymują się pomimo intensywnego leczenia; stężenie CRP znacznie zwiększone.²³

2.7 Leczenie

2.7.1 Sposoby postępowania w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Ponieważ etiologia choroby jest nieznaną, nie ma leczenia przyczynowego. Wybór sposobu leczenia zależy m.in. od umiejscowienia choroby, jej objawów i występowania powikłań. Od poziomu odpowiedzi i tolerancji terapii natomiast zależy jej optymalizacja.⁵ Celem terapii choroby Leśniowskiego-Crohna jest uzyskanie remisji i jak najdłuższe jej utrzymanie.

Postępowaniem z wyboru jest u większości chorych leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku powikłań lub nieskuteczności farmakoterapii.²⁴

Zalecenia ogólne obejmują:

- zaprzestanie palenia tytoniu – ma istotne znaczenie w zapobieganiu nawrotom u chorych palących;
- unikanie innych czynników powodujących zaostrzenia – profilaktyka chorób infekcyjnych (zarówno dróg oddechowych, jak i przewodu pokarmowego), unikanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, nadmiernego stresu;
- uzupełnianie niedoborów – w zależności od potrzeby, w postaci ciężkiej konieczne może być leczenie odwodnienia, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, hipoalbuminemii i niedokrwistości, a w postaci z zajęciem jelita krętego lub po jego wycięciu – niedoboru witaminy B₁₂.^{1,17,24}

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii ChLC są: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne. Leczenie farmakologiczne ChLC obejmuje:

- leczenie przeciwzapalne:
 - glikokortykosteroidy – hamują wczesną i późną fazę procesu zapalnego, są lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w celu indukcji remisji niezależnie od lokalizacji zmian chorobowych; najczęściej stosowanymi preparatami z tej grupy są prednizon, hydrokortyzon i metyloprednizolon; ich

stosowanie jest wskazane w chorobie o przebiegu średnio ciężkim do ciężkiego; leki te nie są skuteczne w podtrzymywaniu remisji ani zapobieganiu nawrotom, nie wpływają na naturalny przebieg choroby;

- pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna oraz mesalazyna) – działają przeciwzapalnie i immunosupresyjnie dzięki hamowaniu aktywacji lipooksygenazy, wpływowi na produkcję cytokin i wymiatanie wolnych rodników; są często stosowane w praktyce klinicznej, jednakże wyniki dużych badań RCT nie potwierdzają ich skuteczności w indukcji remisji, leczeniu podtrzymującym czy w gojeniu błony śluzowej jelita;
- leczenie immunosupresyjne:
 - pochodne tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) - hamują biosyntezę nukleotydów purynowych i inicjują apoptozę komórek; leki zwykle zaczynają działać po 2-3 miesiącach, mają niewielki znaczenie w indukcji remisji, ale są skuteczne w terapii podtrzymującej; powodują wygojenie błony śluzowej oraz korzystnie modyfikują naturalny przebieg choroby;
 - metotreksat – jest analogiem kwasu foliowego; wskazania podobne jak przy pochodnych tiopuryny; znajduje również zastosowanie w przypadku oporności na pochodne tiopuryny lub ich nietolerancji;
 - inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus) – mają ograniczone zastosowanie w chLC; wykazano skuteczność cyklosporyny w indukcji remisji aktywnej postaci chLC; takrolimus znajduje zastosowanie w postaci choroby z tworzeniem przetok;
- leczenie biologiczne:
 - infliksymab – chimeryczne (ludzko-mysie) przeciwciało monoklonalne należące do klasy IgG₁; wskazania do zastosowania to: indukcja i podtrzymanie remisji chLC o przebiegu średnio ciężkim do ciężkiego, jeśli glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne okażą się nieskuteczne, niewskazane lub wywołują objawy nietolerancji; leczenie chLC z przetokami (w celu zamknięcia przetok) w przypadku nieskuteczności terapii konwencjonalnej (antybiotyki, leki immunosupresyjne, drenaż chirurgiczny). Lek podaje się we wlewie dożylnym trwającym min. 2h, w dawce 5 mg/kg m.c., w schemacie 0-2-6 tygodni; w wyniku leczenia zwykle następuje szybkie ustąpienie objawów klinicznych i wygojenie błony śluzowej;
 - adalimumab – jest pierwszym całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF- α ; dodatkowym działaniem jest indukcja apoptozy monocytów i hamowanie aktywacji czynników adhezyjnych; wskazania obejmują: chLC o średniej i dużej aktywności u pacjentów, u których glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne są nieskuteczne lub niewskazane oraz u chorych, u których źle tolerowany lub nieskuteczny okazał się infliksymab; leczenie chLC z przetokami w

przypadku nieskuteczności terapii konwencjonalnej; lek stosuje się w wstrzyknięciach podskórnych w dawce 160 i 80 mg (w Polsce zarejestrowana dawka to 80 i 40 mg) w odstępie dwutygodniowym;

- leki przeciwdrobnoustrojowe:
 - metronidazol i cyprofloksacyna – leczenie septycznych powikłań choroby, takich jak ropień, toksyczne rozdęcie okrężnicy czy sepsa, natomiast ich wpływ na podstawowy proces zapalny nie został udowodniony; wskazanie: niepowikłane przetoki okołoodbytowe;
- leczenie objawowe:
 - leczenie przeciwbólowe – w zwalczaniu ciągłego bólu stosuje się metamizol lub opioidy; w zwalczanie bólu typu kolkowego stosowane są leki przeciwcholinergiczne;
 - leczenie przeciwbiegunkowe – zmniejszenie nasilenia lub zahamowanie biegunki można uzyskać za pomocą leków przeciwcholinergicznych – difenoksylation lub loperamidu; u chorych z biegunką po resekcji jelita krętego, spowodowaną upośledzeniem wchłaniania kwasów żółciowych, poprawę przynosi cholestyramina.²

2.7.2 Wytyczne kliniczne

Zidentyfikowano 13 wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia choroby Leśniowskiego-Crohne.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne:

- Europejskie wytyczne ECCO/ESPHAGAN dla populacji dzieci z 2014 roku;
- Francuskie wytyczne *Prescire* z 2014 roku;
- Japońskie wytyczne *Japanese Society of Gastroenterology* (JSGE) z 2013 roku;
- Amerykańskie wytyczne *American Gastroenterological Association* (AGA) z 2013 roku;
- Polskie wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 roku;
- Brytyjskie wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z 2012 roku;
- Europejskie wytyczne *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) z 2010 roku;
- Światowe wytyczne *World Congress of Gastroenterology on Biological therapy for Inflammatory Bowel Disease* z 2010 roku;
- Kanadyjskie wytyczne *Canadian Association of Gastroenterology* (CAG) z 2009 roku;
- Amerykańskie wytyczne *American College of Gastroenterology* (ACG) z 2009 roku;
- Brytyjskie wytyczne *British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (BSPGHAN) z 2008 roku;

- Polskie wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit z 2007 roku;
- Brytyjskie wytyczne British Society of Gastroenterology (BSG) z 2004 roku.

Większość wytycznych nie mówi bezpośrednio o długości stosowania terapii podtrzymującej infliksymabem. Może to wynikać z braku dostępnych danych w momencie publikacji zaleceń. NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) precyzuje, że po każdym 12 miesiącach terapii podtrzymującej należy ocenić zasadność jej dalszego stosowania. Decyzja o kontynuacji leczenia powinna być podjęta na podstawie wyraźnych dowodów trwającej aktywnej choroby oraz rozważeniu wraz z pacjentem ryzyka i korzyści wynikających z podjętej terapii.

Najnowsze polskie wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 roku donoszą, że obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami anti-TNF. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. Autorzy wytycznych stwierdzają, że czas leczenia preparatami anti-TNF jest przedmiotem wielu kontrowersji. Obecnie w Polsce najczęściej stosuje się terapię przez rok. Jeśli u chorego nie stwierdzono nietolerancji tiopuryn, powinno się stosować leczenie skojarzone. Po leczeniu indukcyjnym należy ocenić efekt kliniczny. W przypadku braku poprawy kontynuowanie terapii dotychczasowym preparatem anti-TNF w standardowej dawce nie jest zalecane. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, kontynuuje się terapię podtrzymującą. Po roku leczenia należy ponownie ocenić jej efekt. W przypadku osiągnięcia głębokiej remisji powinno się rozważyć dalszą terapię podtrzymującą tiopurynami. U pacjentów o ciężkim przebiegu choroby, z powikłaniami, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć dalsze leczenie preparatem anti-TNF w monoterapii.

Szczegółowe wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce i na świecie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Zestawienie wytycznych dotyczących wskazań postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	Wytyczne ECCO/ESPHAGAN dla populacji dzieci z 2014 roku ²⁵	<p>Doustne kortykosteroidy są zalecane do indukcji remisji u dzieci z umiarkowaną i ciężką aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, jeśli terapia żywieniowa nie stanowi właściwej opcji terapeutycznej. W łagodnej do umiarkowanej krętniczo-kątniczej chLC budesonid może być stosowany, jako alternatywa dla kortykosteroidów w indukcji remisji. Kortykosteroidy nie powinny być stosowane, jako leczenie podtrzymujące. U niektórych pacjentów dożylnie stosowane kortykosteroidy mogą okazać się skuteczniejsze, niż kortykosteroidy doustne.</p> <p>Antybiotyki, takie jak metronidazol i cyprofloksacyna, zaleca się w leczeniu choroby z przetokami odbytu. W poważniejszym stadium choroby odbytu z przetokami antybiotyki powinny być stosowane, jako uzupełnienie leczenia.</p> <p>Tiopuryny (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna) są zalecane, jako niesteroidowa opcja utrzymania remisji u dzieci z ryzykiem niekorzystnego przebiegu choroby. Tiopuryny w monoterapii nie są rekomendowane, jako leczenie indukujące.</p> <p>Metotreksat jest rekomendowany, jako jedna z niesteroidowych opcji utrzymania remisji u dzieci z ryzykiem niekorzystnego przebiegu choroby. Metotreksat może być stosowany, jako podstawowe leczenie podtrzymujące lub w przypadku niepowodzenia leczenia tiopuryną. 5-ASA mogą być stosowane do indukcji remisji u dzieci z łagodnym zapaleniem okrężnicy.</p> <p>Leczenie inhibitorami TNF-α:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest zalecane w celu indukcji i utrzymania remisji u dzieci z przewlekłą aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, mimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego; • jest zalecane w celu indukcji remisji u dzieci z aktywną chorobą oporną na leczenie steroidami; • jest zalecane, jako leczenie podstawowe w celu indukcji remisji i terapii podtrzymującej dla dzieci z aktywną chorobą odbytu połączoną z przetokami w połączeniu z odpowiednią interwencją chirurgiczną; • regularnie zaplanowane i nie epizodyczne, powinno być stosowane w celu utrzymania remisji u pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne po zastosowaniu leków anti-TNF; • jest preferowaną strategią w leczeniu aktywnej choroby z przetokami okołodobytniczymi po odpowiednim farmakologicznym (antybiotyki) i chirurgicznym (np. przetoki/drenaż ropnia, seton) leczeniu zmian w okolicy odbytu; • jako podstawowe leczenie indukcyjne można rozważyć u wybranych dzieci z wysokim ryzykiem niekorzystnego przebiegu choroby; • należy rozważyć wcześniej w przypadku ciężkich objawów pozajelitowych (np. poważne zapalenie stawów, zgorzelinowe zapalenie skóry); • podstawowa skuteczność terapii inhibitorami TNF-α powinna być oceniona po drugiej lub trzeciej dawce; • należy przerwać, jeśli nie obserwuje się znaczącej odpowiedzi. <p>Zmiana inhibitora TNF-α na inny może być rozważana w przypadku nietolerancji lub utraty odpowiedzi, jednak odsetek odpowiedzi jest niższe niż u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-α.</p>

		<p>Pacjenci, którzy uzyskali trwałą remisję powinni albo kontynuować zaplanowane leczenie anty-TNF, lub zmienić leczenie na tiopurynę lub MTX, zwłaszcza w przypadku chorych wcześniej nieleczonych oraz tych, którzy mają długoletnią, trwałą głęboką remisji (potwierdzoną endoskopowo, na podstawie obecności kalprotektyny w kale i/lub obrazowo). Brak jest zaleceń dotyczących czasu stosowania inhibitorów TNF-α w celu podtrzymania remisji.</p>
Francja	Wytyczne Prescire z 2014 roku ²⁶	<p>W publikacji zawarto stwierdzenie, iż w praktyce, u dzieci i młodzieży z ciężką postacią choroby Leśniowskiego - Crohna, w sytuacji niepowodzenia terapeutycznego, podskórna droga podawania adalimumabu jest czasem korzystniejsza w odniesieniu do dożylnego wlewu infliksymabu. Ponadto zaznaczono, że stosunek korzyści do ryzyka leków z grupy inhibitorów -TNF alfa u dzieci pozostaje niejasny.</p>
Japonia	Wytyczne Japanese Society of Gastroenterology z 2013 roku ²⁷	<p>W aktywnej fazie choroby celem leczenia jest indukcja remisji. W momencie osiągnięcia remisji celem leczenia staje się jej utrzymanie przez jak najdłuższy czas. Strategie leczenia obejmują leczenie farmakologiczne, terapie żywieniowe, leczenie chirurgiczne oraz leczenie łączące kilka strategii. Należy wybierać najbardziej odpowiednie metody leczenia w zależności od ciężkości choroby, rodzaju i zakresu zmian chorobowych. Na początku leczenia lub w przypadku nawrotów zaleca się stosowanie leczenia farmakologicznego i terapii żywieniowych w monoterapii lub w skojarzeniu, w celu uzyskania remisji. U pacjentów ze zwężeniem jelit, przetokami, ropniami i/lub uszkodzeniami odbytu, lub w przypadkach, które są odporne na leczenie, należy rozważyć leczenie chirurgiczne. Po uzyskaniu remisji dąży się do jej utrzymania stosując leczenie farmakologiczne (kwas 5-aminosalicylowy, immunomodulatory, inhibitory TNF-α) i/lub terapię żywieniową w monoterapii lub w skojarzeniu. Steroidy mają silne działanie przeciwzapalne. Są one skuteczne w indukowaniu remisji, ale nieskuteczne w utrzymaniu remisji. Steroidy mogą powodować działania niepożądane, szczególnie gdy są stosowane długoterminowo. Zaleca się, więc stosowanie ich głównie w celu indukcji remisji, a dawka powinna być stopniowo zmniejszana, dopóki leczenie nie zostanie przerwane. Steroidy są wskazane u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby, jak również w łagodnej postaci choroby odpornej na preparaty 5-ASA. Preparaty 5-ASA mają ograniczony wpływ na utrzymanie remisji, ale działania niepożądane są nieznaczne. Azatiopryna i 6-merkaptopuryna są skuteczne w indukowaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna, ale należy mieć na uwadze ich szkodliwe działania niepożądane. AZA jest skuteczna w podtrzymywaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna. Inhibitory TNF-α są skuteczne w indukcji remisji. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w remisji inhibitory TNF-α są również skuteczne w zamknięciu przetoki i utrzymaniu remisji (siła dowodów A). W przypadku, gdy leczenie infliksymabem nie przynosi rezultatów, wówczas adalimumab może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną w indukcji remisji i łagodzeniu objawów. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali infliksymab lub adalimumab odnotowano przypadki poważnych infekcji i zakażeń oportunistycznych. Infliksymab zwiększa ryzyko gruźlicy (w tym reaktywację choroby). Występowanie nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, odnotowano wśród pacjentów, którzy otrzymywali infliksymab. Zapadalność na raka ogólnie wśród pacjentów, którzy otrzymali adalimumab nie wydaje się różnić od tej w ogólnej populacji. Skuteczna w utrzymaniu remisji jest AZA. W przypadku pacjentów, u których indukcja remisji została wywołana</p>

		<p>inhibitorami TNF-α, schemat podawania tych leków jest skuteczny w utrzymaniu remisji (siła dowodów A). Preparaty 5-ASA są skuteczne w utrzymaniu remisji pooperacyjnej. Jeżeli leczenie AZA lub 6-MP jest skuteczne, wskazane jest dalsze podawanie przez 3-4 lata. Infliksymab stosowany w celu utrzymania remisji jest skuteczny, przez co najmniej 1 rok (siła dowodów A). Wykazano, że infliksymab powoduje indukcję remisji, nawet w ciężkich lub opornych przypadkach, a podawanie infliksymabu, co 8 tygodni u pacjentów, u których wywołano remisję ma znaczący wpływ na zapobieganie nawrotom przez co najmniej 1 rok.</p>
<p>Ameryka</p>	<p>Wytyczne American Gastroenterological Association (AGA) z 2013 roku²⁸</p>	<p>Wytyczne zalecają niestosowanie tiopuryny w monoterapii w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanie ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (rekommendacja słaba, umiarkowana jakość dowodów). Ze względu na opóźnione rozpoczęcie działania tiopuryny (6-merkaptopuryny lub azatiopryny), wskazane jest jednoczesne leczenie kortykosteroidami lub inhibitorami TNF-α w celu szybkiego łagodzenia objawów u pacjentów z umiarkowanie ciężką postacią choroby. Dodanie tiopuryny do kortykosteroidów powoduje wywołanie remisji nie częściej, niż w przypadku samej terapii kortykosteroidami. Jednak tiopuryny mogą utrzymać remisję wywołaną stosowaniem kortykosteroidów. W związku z tym uzasadnioną strategią leczenia jest rozpoczynanie podawania tiopuryny i kortykosteroidów w tym samym czasie.</p> <p>Wytyczne zalecają niestosowanie metotreksatu w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanie ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (rekommendacja słaba, niska jakość dowodów). Podobnie jak w przypadku tiopuryny, uzasadnioną strategią leczenia jest rozpoczynanie podawania metotreksatu i kortykosteroidów w tym samym czasie.</p> <p>Zalecane jest stosowanie inhibitorów TNF-α w celu indukcji remisji u pacjentów z umiarkowanie ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (rekommendacja mocna, umiarkowana jakość dowodów). Wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów TNF-α w monoterapii jako skuteczniejszej opcji niż tiopuryny w indukcji remisji u pacjentów z umiarkowanie ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (rekommendacja mocna, umiarkowana jakość dowodów). Stosowanie inhibitorów TNF-α w skojarzeniu z tiopurynami jest skuteczniejsze w indukcji remisji niż tiopuryny w monoterapii (rekommendacja mocna, wysoka jakość dowodów). Wytyczne sugerują, że stosowanie inhibitorów TNF-α w skojarzeniu z tiopurynami jest skuteczniejsze w indukcji remisji niż inhibitorów TNF-α w monoterapii (rekommendacja słaba, umiarkowana jakość dowodów).</p> <p>Zalecane jest stosowanie tiopuryn w celu utrzymania remisji indukowanej kortykosteroidami, jako opcji skuteczniejszej niż brak leczenia lekami immunosupresyjnymi (rekommendacja mocna, umiarkowana jakość dowodów). Zalecane jest stosowanie metotreksatu w celu utrzymania remisji indukowanej kortykosteroidami, jako opcji skuteczniejszej niż brak leczenia lekami immunosupresyjnymi (rekommendacja słaba, niska jakość dowodów).</p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów TNF-α w celu utrzymania remisji indukowanej kortykosteroidami lub inhibitorami TNF-α, jako opcji skuteczniejszej niż brak leczenia lekami inhibitorami TNF-α (rekommendacja mocna, wysoka jakość dowodów).</p> <p>Brak jest zaleceń dotyczących czasu stosowania inhibitorów TNF-α w celu podtrzymania remisji.</p>
<p>Polska</p>	<p>Polskie wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w</p>	<p>Nie można jednoznacznie przewidzieć przebiegu choroby w chwili rozpoznania. Jednakże występowanie czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby (palenie tytoniu, młody wiek w chwili rozpoznania, postać zwięzająca i przetokowa, rozległe zajęcie jelita) powinno zawsze być brane pod uwagę przy planowaniu strategii postępowania terapeutycznego.</p>

	<p>dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 roku²⁹</p>	<p>Celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenia zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.</p> <p>Lekami pierwszego wyboru w osiąganiu remisji w chwili rozpoznania choroby są steroidy. W postaci łagodnej lub umiarkowanej o lokalizacji krętniczno-kątnicznej leczenie można rozpocząć od budezonidu. W postaci umiarkowanej do ciężkiej należy rozważyć włączenie steroidów doustnych o działaniu układowym (w dawce odpowiadającej 0,75–1 mg/kg m.c. prednizonu). W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne lub anty-TNF w monoterapii lub w skojarzeniu. Przedłużone leczenie steroidami oraz stosowanie dawek suboptymalnych nie jest zalecane. Na każdym etapie terapii należy rozważyć także leczenie operacyjne.</p> <p>Leczenie immunosupresyjne tiopurynami (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.) jest zalecane, jako podstawowe w terapii podtrzymującej. W razie braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazana jest weryfikacja dawkowania oraz rozważenie innych niż zaostrzenie choroby przyczyn objawów.</p> <p>Leczeniem alternatywnym jest metotreksat lub leki anty-TNF. Zarówno infliksymab, jak i adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji w chLC. Leczenie anty-TNF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi daje większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia. W świetle dotychczasowych badań leczenie skojarzone do 1 roku jest uznawane za bezpieczne. Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami anty-TNF. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane.</p> <p>W przypadku pierwotnej nieskuteczności jednego z preparatów anty-TNF należy rozważyć leczenie innym preparatem. W przypadku wtórnej utraty skuteczności leku anty-TNF należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację terapii dotychczasowym preparatem albo włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego.</p> <p>Prawidłowy stan odżywienia poprawia wyniki leczenia chLC. Odpowiednie leczenie żywieniowe (zarówno enteralne, jak i parenteralne) powinno być integralnym elementem terapii chLC.</p>
<p>Wielka Brytania</p>	<p>Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence z 2012 roku³⁰</p>	<p>Wytyczne rekomendują stosowanie konwencjonalnych glikokortykosteroidów w monoterapii (prednizolon, metyloprednizolon lub hydrokortyzon podawany dożylnie) w celu indukcji remisji u pacjentów z pierwszą manifestacją choroby lub pojedynczym zaostrzeniem zapalnym choroby Leśniowskiego-Crohna w okresie 12 miesięcy.</p> <p>Należy rozważyć żywienie dojelitowe, jako alternatywę dla konwencjonalnych glikokortykosteroidów w celu indukcji remisji u dzieci, u których istnieje obawa o wzrost lub działania niepożądane oraz u młodzieży, gdy istnieje obawa o wzrost. U pacjentów, którzy nie tolerują glikokortykosteroidów lub leczenie nimi jest przeciwwskazane należy rozważyć zastosowanie 5-aminosalicylanu (5-ASA) w przypadku pierwszej manifestacji choroby lub pojedynczego zaostrzenia zapalnego chLC w okresie 12 miesięcy. 5-ASA jest mniej efektywny niż konwencjonalne glikokortykosteroidy, ale może powodować mniej skutków ubocznych. Nie zaleca się stosowania budezonidu lub leczenia 5-ASA w ciężkim stadium choroby lub w przypadku zaostrzeń. Nie zaleca się stosowania azatiopryny, metotreksatu lub merkaptopuryny w monoterapii w celu indukcji remisji.</p> <p>Infliksymab i adalimumab, w ramach swoich zarejestrowanych wskazań, są zalecane, jako opcje leczenia dla dorosłych z</p>

ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na leczenie konwencjonalne (w tym immunosupresyjne i/lub leczenie kortykosteroidami), lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Infliksymab i adalimumab należy podawać w planowanym przebiegu leczenia, aż do niepowodzenia leczenia (w tym konieczność leczenia operacyjnego) lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Pacjenci powinni wtedy zostać poddani ponownej ocenie aktywności choroby w celu ustalenia, czy kontynuacja leczenia jest nadal uzasadniona klinicznie.

Infliksymab, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, zalecany jest jako opcja leczenia dla osób z czynną chLC z przetokami, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne), lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Infliksymab należy podawać w planowanym przebiegu leczenia, aż do niepowodzenia leczenia (w tym konieczność leczenia operacyjnego) lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Pacjenci powinni wtedy zostać poddani ponownej ocenie aktywności choroby w celu ustalenia, czy kontynuacja leczenia jest nadal uzasadniona klinicznie.

Leczenie infliksymabem lub adalimumabem powinny być kontynuowane tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody trwającej aktywnej choroby określone przez obecność objawów klinicznych, markerów biologicznych i wyniki badań, w tym badania endoskopowego. Specjaliści powinni omówić z pacjentami ryzyko i korzyści wynikające z dalszego leczenia i rozważyć wycofanie z leczenia u wszystkich pacjentów, którzy są w stabilnej remisji klinicznej. Pacjenci, którzy kontynuują leczenie infliksymabem lub adalimumabem powinni być poddawani ocenie aktywności choroby przynajmniej raz na 12 miesięcy w celu ustalenia, czy kontynuacja leczenia jest nadal uzasadniona klinicznie. Pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia, powinni mieć możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia.

Infliksymab, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jest zalecany w leczeniu osób w wieku 6-17 lat z ciężką, czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na leczenie konwencjonalne (w tym kortykosteroidy, immunomodulatory i podstawowa terapia żywieniowa), lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być weryfikowana co najmniej raz na 12 miesięcy. Leczenie infliksymabem lub adalimumabem powinni rozpoczynać i prowadzić lekarze z doświadczeniem w stosowaniu inhibitorów TNF- α i leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

W przypadku, gdy pacjent zrezygnuje z otrzymywania leczenia podtrzymującego należy: omówić i uzgodnić z pacjentem i/lub rodzicem lub opiekunem, jeżeli jest taka konieczność, plan dalszego postępowania, w tym częstotliwości wizyt kontrolnych; upewnić się, że pacjent wie, które objawy mogą sugerować nawrót choroby i powinny być skonsultowane z lekarzem (najczęściej niezamierzona utrata masy ciała, bóle brzucha, biegunka, ogólne złe samopoczucie); upewnić się, że pacjent wie, jak uzyskać dostęp do systemu opieki zdrowotnej w przypadku wystąpienia nawrotu oraz omówić znaczenie niepalenia.

Dla pacjentów, którzy wybierają opcję leczenia podtrzymującego wskazana jest azatiopryna i merkaptopuryna w monoterapii w celu utrzymania remisji, gdy wcześniej stosowano konwencjonalny glikokortykosteroid lub budezonid w celu indukcji remisji. Należy rozważyć stosowanie azatiopryny i merkaptopuryny w celu utrzymania remisji u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio tych leków (szczególnie tych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi zachorowanie we wczesnym wieku, choroby odbytu, stosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu objawów i ciężkie objawy choroby). Należy rozważyć metotreksat w celu utrzymania remisji tylko u osób, u których metotreksat jest

		<p>potrzebny do wywołania remisji, lub próbowali, ale nie tolerują azatiopryny lub merkaptopuryny w celu utrzymania remisji, lub mają przeciwwskazania do stosowania azatiopryny lub merkaptopuryny (na przykład niedobór aktywności TPMT lub poprzednie epizody zapalenia trzustki). Nie zaleca się konwencjonalnych glikokortykosteroidów lub budezonidu w celu utrzymania remisji.</p>
		<p>W przypadku łagodnej, jelitowo-okrężnicowej choroby preferowaną terapią jest budezonid w dawce 9 mg/dobę. Mesalazyna dostarcza umiarkowanych korzyści w tym wskazaniu. Nie rekomenduje się stosowania antybiotyków.</p> <p>W umiarkowanej postaci jelitowo-okrężnicowej choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się budezonid w dawce 9 mg/dobę lub systemowe glikokortykosteroidy, możliwe jest dodanie antybiotyków, jeśli przewiduje się komplikacje septyczne; • można zastosować analogi puryn lub metotreksat w połączeniu ze steroidami; • leki anty TNF należy traktować jako alternatywę dla pacjentów z obiektywnym dowodem aktywnej choroby, steroidozależnych, opornych na glikokortykosteroidy lub nietolerujących ich; • wytyczne wskazują, że wszystkie aktualnie dostępne terapie anty-TNF charakteryzują się podobną skutecznością i profilem zdarzeń niepożądanych, zatem wybór zależy od dostępności, drogi podania, preferencji chorego, kosztów i wytycznych krajowych (poziom wiarygodności: 5 – opinia eksperta, klasa zalecenia: D – niespójne lub niejednoznaczne badania z jakiegokolwiek poziomu wiarygodności).
<p>Europa</p>	<p>Wytyczne European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) z 2010 roku³¹</p>	<p>W przypadku ciężkiej jelitowo-okrężnicowej choroby początkowo należy zastosować systemowe glikokortykosteroidy, a w przypadku ich niepowodzenia – leczenie anty TNF z immunomodulatorem lub bez w przypadku obiektywnego dowodu aktywnej choroby. U niektórych pacjentów z rzadko nawracającą chorobą można zastosować glikokortykosteroidy w połączeniu z immunomodulatorem.</p> <p>W przypadku choroby okrężnicy można zastosować sulfasalazynę, jeśli choroba jest łagodnie aktywna. Inną terapią są systemowe glikokortykosteroidy, a przy ich niepowodzeniu – leki anty TNF z immunomodulatorem lub bez w przypadku obiektywnego dowodu aktywnej choroby. W przypadku pacjentów z rzadko nawracającą chorobą zastosowanie mają steroidy w połączeniu z immunomodulatorem.</p> <p>Rozległą chorobę jelita cienkiego zaleca się leczyć systemowymi glikokortykosteroidami w połączeniu z tiopurynami lub metotreksatem. W przypadku niepowodzenia powyższej terapii zaleca się leki anty TNF z azatiopryną lub bez. U pacjentów ze złą prognozą zalecane jest wczesne wprowadzenie tiopuryn, metotreksatu i/lub anty TNF.</p> <p>W przypadku choroby żołądka i przełyku zaleca się zastosowanie inhibitorów pompy protonowej, jeśli zachodzi taka potrzeba, razem z systemowymi glikokortykosteroidami i tiopurynami lub metotreksatem. Leczenie anty TNF można zastosować w przypadku ciężkiej lub nawracającej choroby.</p> <p>Chorobę oporną na steroidy zaleca się leczyć przy użyciu leków anty TNF w połączeniu z tiopurynami lub metotreksatem lub bez.</p> <p>W przypadku steroidozależności wskazane jest zastosowanie tiopuryn lub metotreksatu z lekiem z grupy anty TNF lub bez. Utrata odpowiedzi na leczenie anty-TNF powinna prowadzić do ponownej oceny aktywności choroby, wykluczenia</p>

		<p>powikłań oraz omówienia z chorym leczenia chirurgicznego (poziom wiarygodności: 5 – opinia eksperta, klasa zalecenia: D – niespójne lub niejednoznaczne badania z jakiegokolwiek poziomu wiarygodności).</p> <p>Pierwotny brak odpowiedzi na leczenie może być określony w ciągu 12 tygodni i może zostać wprowadzona alternatywna terapia anty-TNF w leczeniu czynnej postaci choroby (poziom wiarygodności: 3 – przegląd systematyczny jednorodnych badań kliniczno-kontrolnych, klasa zalecenia: C – oparta na przeglądzie systematycznym jednorodnych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych).</p> <p>W wytycznych ECCO z 2010 roku wymieniono trzy terapie anty-TNF: infliksymab (Remicade®), adalimumab (Humira®) i certolizumab (Cimzia®). Certolizumab jest obecnie niedostępny w tym wskazaniu w Polsce.</p>
<p>Świat</p>	<p>Wytyczne World Congress of Gastroenterology on Biological therapy for Inflammatory Bowel Disease z 2010 roku³²</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobach zapalnych jelit. Nie sprecyzowano czy są skierowane do osób dorosłych czy do dzieci.</p> <p>Konwencjonalna indukcja terapii chorób zapalnych jelit</p> <ul style="list-style-type: none"> • kortkosteroidy zapewniają skuteczność w krótkim czasie, jednakże ich stosowanie jest związane ze znaczącą liczbą działań niepożądanych. Należy ograniczać ich długoczasowe stosowanie, które może być zastąpione przez terapie biologiczne; • nie wszyscy pacjenci z chorobami zapalnymi jelit wymagają terapii biologicznej. Pacjenci z fibrostenotyczną chorobą Crohna rzadko odnoszą korzyści z terapii biologicznej; • stan kliniczny pacjentów może decydować, którzy pacjenci z chorobą Crohna otrzymają immunosupresanty i/lub leki anty - TNF we wczesnej fazie choroby; • pacjenci z infekcją nie powinni otrzymywać terapii biologicznych do czasu jej wyleczenia. Każdy ropień wymaga drenażu. Należy wykluczyć lub wyleczyć infekcje latentne (np. gruźlica, WZWB, HIV) przed rozpoczęciem terapii biologicznej. Pacjenci, którzy byli szczepieni szczepionkami żywymi nie powinni otrzymywać terapii biologicznej przez 3 miesiące; • przed rozpoczęciem terapii biologicznej należy wykluczyć latentną gruźlicę. Należy sprawdzić stan zaszczepienia i ewentualnie przeprowadzić dodatkowe szczepienie w razie konieczności; • pacjenci z nowotworem w wywiadzie (z wyj. nieczerniakowych raków skóry) lub chorobami limfoproliferacyjnymi, ostrą zastoinową niewydolnością serca lub neurologicznymi chorobami demielinizacyjnymi nie powinny być leczeni lekami anty - TNF, jeżeli są dostępne inne opcje leczenia; • bazując na dostępnych dowodach, sposobach podania leków, wynikach klinicznych, jakości życia i analizach ekonomicznych – pierwsze podanie leków biologicznych w chorobie Crohna powinno być dopasowane do indywidualnego pacjenta, przyjętej praktyki klinicznej i uwarunkowań danego kraju; • terapia biologiczna jest wskazana w steroidoopornej, steroidozależnej i/lub odpornej na leczenie immunomodulacyjnej zapalnej chorobie jelit u pacjentów opornych na standardowe leczenie. • skomplikowane przetoki w chorobie Crohna są wskazaniem dla terapii biologicznej w połączeniu z drenażem; • skuteczność infliksymabu w indukcji zamykania przetok jest lepiej udokumentowana niż skuteczność adalimumabu czy certolizumabu pegol. Dostępne dane sugerują, że infliksymab, powinien być pierwszą linią leczenia

		<p>biologicznego pacjentów z chorobą Crohna z przetokami dopóki nie pojawią się nowsze dane;</p> <ul style="list-style-type: none"> wszystkie ogniska zapalne powinny być usunięte przed rozpoczęciem terapii biologicznej; infliksymab jest skuteczny w leczeniu odpornej na leczenie, postaci umiarkowanej do ciężkiej choroby Crohna. Infliksymab może indukować lub podtrzymać remisję i leczenie błony śluzowej. Nie jest pewne, czy leki immunomodulujące podane bez infliksymabu mogą podtrzymać remisję; pacjenci przyjęci do szpitala z ostrą postacią choroby Crohna oporną na dożylne steroidy, infliksymab redukuje konieczność wykonania kolektomii; infliksymab w połączeniu z azatiopryną jest lepszy w indukowaniu remisji i leczeniu błony śluzowej w okresie ponad roku w momencie rozpoczęcia terapii biologicznej u osób opornych na tiopuryny. Optymalna strategia podtrzymująca po indukcji pozostaje nieznaną; pacjenci z umiarkowaną do ostrej postaci choroby Crohna, którzy odpowiedzieli na indukcję lekami anty - TNF powinni mieć rozważony ponowny schemat leczenia bez/z lekami immunomodulującymi podawanymi doustnie. Taka terapia jest bardziej skuteczna niż terapia epizodyczna dla podtrzymania odpowiedzi. pacjenci z chorobą Crohna z przetokami, którzy odpowiedzieli na indukcję lekami anty - TNF powinni otrzymać infliksymab lub adalimumab; leczenie skojarzone immunosupresantami i infliksymabem dla pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna jest bardziej skuteczne niż monoterapia dla pacjentów opornych na obie terapie; ryzyko łączenia terapii immunosupresantami powinno być poddane ocenie, szczególnie u dzieci, młodzieży i osób starszych; pacjenci z nowo ujawnioną chorobą Crohna mają większą szansę na odpowiedź terapią anty-TNF niż osoby z chorobą przetrwałą. <p>Pacjenci z wysokim poziomem białka CRP mają większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie odpowiedzi na leczenie niż osoby z poziomem białka CRP w normie lub obniżonym.</p>
<p>Kanada</p>	<p>Wytyczne Canadian Association of Gastroenterology z 2009 roku³³</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie Crohna u dzieci i dorosłych.</p> <p>Terapie biologiczne przy zastosowaniu infliksymabu, adalimumabu lub certolizumabu pegol są skuteczne w indukowaniu remisji u chorych z ciągłymi objawami choroby, pomimo zastosowania standardowej terapii (leki immunosupresyjne – antymetabolity purynowe/MTX i/lub kortykosteroidy).</p> <p>Terapia indukcyjna</p> <p>Postać zwięzająca choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> Infliksymab, 5 mg/kg, i.v., w tygodniach 0., 2. i 6. (nie jest rekomendowane stosowanie pojedynczej dawki leku jako terapii indukującej); Adalimumab, s.c., w tygodniu 0. 160 mg, w tygodniu 2., 80 mg; Certolizumab 400 mg s.c., w tygodniach 0., 2., 4. <p>Rekomendacja - infliksymab i certolizumab: poziom wysoki; adalimumab: poziom umiarkowany</p>

U chorych ze zwężającą postacią choroby, nieodpowiadających na sugerowane wielokrotne dawki terapii indukującej, dodatkowe dawki tego samego leku nie są zalecane. Zmiana terapii na inny inhibitor TNF może być rozważona (indywidualnie u każdego chorego). Rekomendacja poziom: niski.

U chorych ze zwężającą postacią choroby, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, na sugerowane wielokrotne dawki terapii indukującej, można rozważyć alternatywne strategie postępowania, które mogą obejmować zwiększenie dawki leku lub zmianę na inny inhibitor TNF (indywidualnie u każdego chorego). Rekomendacja poziom: niski.

Inhibitory TNF mogą być stosowane u hospitalizowanych chorych ze zwężającą lub przetokową postacią choroby, w których wskazane jest zastosowanie leku o szybkim początku działania. Rekomendacja poziom: umiarkowany.

Infliksymab i adalimumab są skuteczne w leczeniu chorych z aktywną przetokową postacią choroby. Rekomendacja poziom: wysoki.

Terapia indukcyjna

Przetokowa postać choroby

- Infliksymab, 5 mg/kg, i.v., w tygodniach 0., 2., 6. (nie jest rekomendowane stosowanie pojedynczej dawki leku, jako terapii indukującej);
- Adalimumab, s.c., 160 mg w tygodniu 0., 80 mg w tygodniu 2.

Rekomendacja poziom: wysoki.

U chorych z przetokową postacią choroby, nieodpowiadających na sugerowane wielokrotne dawki jednej z terapii indukujących, dalsze postępowanie terapeutyczne powinno być ustalone indywidualnie. Rekomendacja poziom: niski.

Terapia podtrzymująca

Chorzy, którzy odpowiedzi na leczenie indukujące remisję:

- Infliksymab, 5 mg/kg, i.v., co 8 tygodni;
- Adalimumab 40 mg, s.c., co 2 tygodnie;
- Certolizumab, 400 mg s.c., co 4 tygodnie.

Rekomendacja poziom: wysoki.

U niektórych chorych może być skutecznie leczona w ramach terapii podtrzymującej wyłącznie lekiem immunosupresyjnym po terapii indukcyjnej przy zastosowaniu inhibitorów TNF. Rekomendacja poziom: średni.

Podczas terapii podtrzymującej infliksymabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się:

- zmniejszenie odstępów pomiędzy dawkami leku lub
- wzrost dawki leku do 10 mg/kg.

Rekomendacja poziom: umiarkowany.

- Podczas terapii podtrzymującej adalimumabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się cotygodniowe dawkowanie leku. Rekomendacja poziom: wysoki;

- podczas terapii podtrzymującej certolizumabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się podanie dodatkowej dawki. Rekomendacja poziom: bardzo niski;
- podczas terapii podtrzymującej u chorych ze zmniejszoną lub suboptymalną odpowiedzią na leczenie, nietolerujących danego inhibitora TNF leczenie może być kontynuowane po zmianie leku na inny inhibitor TNF. Rekomendacja poziom: niski;
- u chorych może wystąpić uczulenie na inhibitory TNF, cechujące się wystąpieniem przeciwciał, nadwrażliwością i/lub utratą odpowiedzi klinicznej. Częstość występowania tych zdarzeń można zredukować poprzez: regularne stosowanie terapii podtrzymującej, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, MTX) lub w przypadku infliksymabu, uprzednie leczenie kortykosteroidami. Rekomendacja poziom: wysoki;
- stosowanie w czasie terapii podtrzymującej inhibitorami TNF leków immunosupresyjnych (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna, MTX) może przynieść chorym korzyści kliniczne. Wielkość uzyskanych korzyści nie jest w chwili obecnej poznana i musi być zrównoważona oceną ryzyka wprowadzenia do terapii dodatkowej immunosupresji. Rekomendacja poziom: niski;
- u chorych, którzy odpowiedzieli na 12 mies. terapii podtrzymującej inhibitorami TNF, korzyści z kontynuowania terapii wydają się przewyższać ryzyko związane z jej przerwaniem. Rekomendacja poziom: niski;
- zastosowanie inhibitorów TNF jest przeciwwskazane w następujących sytuacjach: chorzy z istotną klinicznie infekcją bakteryjną i chorzy z niewydolnością serca umiarkowaną do ciężkiej (III I IV klasa NYHA). Rekomendacja*** poziom: wysoki;
- chorzy, którzy doświadczyli ciężkiej nadwrażliwości na dany inhibitor TNF nie powinni być ponownie leczeni tym samym lekiem. Rekomendacja*** poziom: wysoki;
- u chorych z istniejącymi schorzeniami demielinizacyjnymi, ryzyko i korzyści z zastosowania inhibitorów TNF powinny być rozważone podczas konsultacji z neurologiem. Rekomendacja poziom: wysoki;
- w czasie terapii inhibitorami TNF przeciwwskazane jest stosowanie żywych atenuowanych szczepionek. Rekomendacja poziom: umiarkowany;
- każdy chory, u którego rozważa się zastosowanie inhibitorów TNF obecnie lub u którego w przeszłości odnotowano wystąpienie nowotworu (w tym chłoniaka), powinien być leczony po konsultacji z onkologiem. Rekomendacja poziom: niski;
- należy zachować ostrożność przed zastosowaniem inhibitorów TNF u chorych z podejrzeniem ropnia (okołodbytniczego lub wewnątrzbrzusznego) lub chorych z podejrzaną niedrożnością jelit. Rekomendacja poziom: niski;
- inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością u chorych z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi lub wirusowymi w wywiadzie. Rekomendacja poziom: wysoki;
- inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością po konsultacji z odpowiednim specjalistą u chorych z zakażeniem wirusem HIV, zapaleniem wątroby typu B lub C, osób po przeszczepieniu narządów stosujących wiele

		<p>leków immunosupresyjnych. Rekomendacja poziom: niski;</p> <p>Inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością u chorych planujących ciążę, będących w ciąży lub karmiących piersią. Rekomendacja poziom: niski.</p>
<p>Ameryka</p>	<p>Wytyczne American College of Gastroenterology (ACG) z 2009 roku³⁴</p>	<p>W przypadku łagodnej do umiarkowanej aktywnej postaci choroby zaleca się: doustną mesalaminę w dawce 3,2-4 g/dobę (u chorych z zajęciem jelit i/lub okrężnicy) lub sulfasalazynę 3-6 g/dobę (w przypadku choroby jelitowo-okrężnicowej lub okrężnicowej), budezonid lub inne kortykosteroidy. Metronidazol w dawce 10-20 mg/kg m.c./dobę jest zalecany przy braku odpowiedzi na sulfasalazynę. Budezonid pozajelitowy w dawce 9 mg/dobę stosuje się, gdy choroba jest zlokalizowana w jelicie krętym lub prawej części okrężnicy.</p> <p>W postaci choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosuje się prednizon w dawce 40-60 mg/dobę do momentu ustąpienia objawów; • analogi puryny są skuteczne w utrzymaniu remisji uzyskanej dzięki steroidom; • pozajelitowy metotreksat w dawce 25 mg/tydzień jest skuteczny w przypadku steroidozależności lub oporności na steroidy; • infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol są skuteczne w przypadku pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi pomimo terapii kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi (siła zalecenia A); • infliksymab w monoterapii lub infliksymab w połączeniu z azatiopryną jest skuteczniejszy w terapii pacjentów z umiarkowanym do ostrego przebiegiem choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszym rzutu mesalazyną lub i/lub glikokortykosteroidami (siła zalecenia A); • inhibitory TNF-alfa stanowią alternatywę dla glikokortykosteroidów w przypadku nietolerancji tej drugiej grupy leków (siła zalecenia B); • natalizumab zaleca się w przypadku nietolerancji innych terapii lub braku odpowiedzi na nie (siła zalecenia A). <p>W przypadku ciężkiej/piorunującej choroby zaleca się pozajelitowe kortykosteroidy – ekwiwalent 40-60 mg prednizonu na dobę.</p> <p>W przypadku choroby dotyczącej odbytu lub z przetokami zaleca się infliksymab (siła zalecenia A) oraz antybiotyki i immunosupresanty (siła zalecenia C).</p> <p>W terapii podtrzymującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie zaleca się sulfasalazyny ani mesalazyny, które w tym rodzaju terapii nie są skuteczne; • glikokortykosteroidy nie powinny być stosowane długoterminowo; • analogi puryny i metotreksat wykazują korzyści w terapii podtrzymującej po początkowym leczeniu kortykosteroidami; • azatiopryna może utrzymać remisję wywołaną infliksymabem u pacjentów nieleczonych steroidami; • infliksymab, adalimumab oraz certolizumab pegol są skuteczne w utrzymywaniu remisji choroby (siła zalecenia A);

		<ul style="list-style-type: none"> • infliksymab lub infliksymab w połączeniu z azatiopryną są skuteczniejsze od azatiopryny u pacjentów z chorobą umiarkowaną do ciężkiej w przypadku niepowodzenia pierwszej linii leczenia mesalazyną i/lub glikokortykosteroidami (siła zalecenia B); • natalizumab jest skuteczny w utrzymywaniu remisji (siła zalecenia A); • metronidazol, mesalazynę, analogi puryn lub infliksymab można zastosować w przypadku, gdy budezonid 6 mg/dobę lub glikokortykosteroidy okazały się nieskuteczne. <p>Wytyczne nie odnoszą się do długości trwania leczenia podtrzymującego remisję.</p>
<p>Wielka Brytania</p>	<p>Wytyczne British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition BSPGHAN z 2008 roku³⁵</p>	<p>Wytyczne dotyczą zasad postępowania w chorobach zapalnych jelit u dzieci. Przedstawiono wytyczne odnoszące się do leczenia choroby Leśniowskiego - Crohna.</p> <p><u>Indukowanie remisji i leczenie nawrotu choroby</u></p> <p>Wybór leczenia w większości przypadków powinien mieć miejsce pomiędzy wyłącznie enteralnym żywieniem lub doustnymi glikokortykosteroidami. Nie są dostępne wystarczające dowody na rekomendowanie innych środków poza badaniami klinicznymi lub w specjalistycznych ośrodkach. Niektóre ośrodki medyczne podają azatioprynę w momencie zdiagnozowania choroby dla osób z postacią ciężką. Azatiopryna zapobiega nawrotom choroby, ale nie jest w pełni skuteczna, gdy podawana jest krócej niż 3 miesiące.</p> <p>Wyłącznie enteralne żywienie jest skuteczną pierwszą linią terapii dla małych i dużych zmian w jelitach, indukuje remisję w 60 - 80% przypadków.</p> <p><u>Kortykosteroidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • prednizolon jest skuteczną pierwszą linią terapii dla małych i dużych zmian chorobowych; leczenie pełną dawką powinno trwać 2 - 4 tygodnie do momentu osiągnięcia remisji (z monitorowaniem przynajmniej co 2 tygodnie, do momentu osiągnięcia remisji), a następnie powinno się stopniowo redukować dawkę co 4 - 8 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie; • należy zapewnić właściwą podaż wapnia i witaminy D, a gdy jest to niewystarczające – wprowadzić suplementację; • w przypadku wystąpienia zapalenia żołądka należy rozważyć podanie inhibitorów pompy protonowej dla zniwelowania nadkwasoty. <p><u>Inne metody terapii w indukcji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotyki: metronidazol ± cyprofloksacyna w przypadku zmian okołoodbytniczych; • aminosalicylany w dużych dawkach (mesalazyną lub sulfalazyną mogą być skuteczne w lekkiej postaci choroby). Mesalazyna podawana miejscowo jest efektywna w zmianach lekkiego stopnia do umiarkowanego w zapaleniu jelit po lewej stronie. Niezbędne jest regularne badanie funkcji nerek i wątroby; • budezonid jest mniej efektywny niż prednizolon w pierwszej linii terapii dla ograniczonych zmian krętniczo - kątniczych, ale wykazuje mniej efektów ubocznych; • dożylny steroidy u dzieci z chorobą o silnym nasileniu: hydrokortyzon lub metyloprednizolon;

- zaleca się natychmiastowe wprowadzenie terapii azatiopryną (po zbadaniu poziomu TPMT) dla osób z chorobą o silnym nasileniu;
- leczenie chirurgiczne – w przypadku wystąpienia komplikacji (ropień/przetoka);
- leczenie enteralne – może być konieczne, jako wspomaganie odżywiania dla pacjentów z postacią ostrą choroby z komplikacjami.

Choroba nawracająca lub nieodpowiadająca na leczenie

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

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

Choroba o innym umiejscowieniu

- Jama ustna – leczenie poprzez wyłączenie żywienia enteralne, sterydy podawane miejscowo i na zmiany chorobowe. Na oporną postać choroby można rozważyć azatioprynę, infliksymab i talidomid;
- żołądek i dwunastnica – inhibitory pompy protonowej wraz ze standardową terapią mogą redukować objawy;
- przetoki i zmiany okołodbytnicze: metronidazol przez przynajmniej 6 tygodni i cyprofloksacyna są właściwą opcją w przypadku nieskomplikowanych zmian okołodbytniczych. Azatiopryna lub 6 - merkaptopuryna mogą być skutecznym leczeniem przetok okołodbytniczych i jelitowo-skórnych, ale mają opóźnione działanie. Infliksymab także może być skuteczny w leczeniu przetok okołodbytniczych i jelitowo-skórnych, ale jego zastosowanie powinno być ograniczone do pacjentów opornych na inne metody;
- leczenie chirurgiczne –drenaż ropnia, usuwanie przetok, umieszczenie setona może być odpowiednie przed leczeniem infliksymabem.

Podtrzymanie remisji

Nie zaleca się stosowania sterydów u pacjentów w okresie remisji, dla pacjentów steroidozależnych należy podjąć działania w celu odnalezienia innego efektywnego leczenia.

- Podanie azatiopryny lub 6 -merkaptopuryny powinno być rozpoczęte jako terapia podtrzymująca w przypadku nawrotów w okresach krótszych niż co 6 miesięcy, 2 lub więcej razy na rok po początkowym sukcesie terapii i u

		<p>wszystkich pacjentów steroidozależnych. Terapia azatiopryną nie powinna być przerywana w okresie pokwitania i/lub edukacji i powinna być kontynuowana do czasu przejęcia dziecka przez lekarza pierwszego kontaktu dla osób dorosłych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat, jeżeli azatiopryna lub 6 - merkaptopuryna są nieefektywne lub słabo tolerowane, w połączeniu z kwasem foliowym po każdej dawce celem zmniejszenia efektów ubocznych; • żywienie enteralne – terapia suplementacyjna może zmniejszyć ryzyko nawrotów i poprawić wzrost i stan odżywienia; • 5 - ASA, mesalazyna – mała rola w podtrzymaniu remisji, ale mogą dawać ograniczone korzyści w podawaniu w dużych dawkach w przypadku choroby o łagodnej postaci; • infliksymab - jeżeli remisja jest indukowana infliksymabem, terapia podtrzymująca infliksymabem może być konieczna. Może istnieć konieczność zwiększenia dawki w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie, a gdy okaże się to skuteczne – powinno powrócić się do niższej dawki; • inne terapie anty - TNF – u pacjentów początkowo odpowiadających na infliksymab, którzy przestali odpowiadać lub tolerować tę terapię, należy rozważyć alternatywne leki anty-TNF np. adalimumab. Przed rozpoczęciem II linii terapii należy przeprowadzić badanie endoskopowe i radiologiczne, jeśli to niezbędne; • inne leki.
<p>Polska</p>	<p>Polskie wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit z 2007 roku³⁶</p>	<p>Polskie wytyczne zalecają stosowanie glikokortykosteroidów – prednizonu 40-60 mg/dobę w przypadku średnio ciężkiego przebiegu choroby i dożylnego hydrokortyzonu 300 mg/dobę lub metyloprednizolonu 60 mg/dobę w przypadku ciężkiego przebiegu choroby. W przypadku steroid zależności zaleca się stosowanie budezonidu w dawce 9 mg/dobę. W przypadku łżejszych rzutów choroby umiejscowionych w jelicie grubym zaleca się sulfasalazynę, natomiast kwas 5-aminosalicylowy jest zalecany w przypadku aktywnego zapalenia jelita krętego i czczego (w dawce 3-4 g/dobę). W kwestii leczenia immunosupresyjnego, zaleca się analogi puryny (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę; 6-merkaptopuryna 1-1,5 mg/kg m.c./dobę) w przypadku występowania przetok, ciężkich zmian okołodbytnicznych lub rozległego zajęcia jelita oraz metotreksat (w dawce 25 mg/tydzień) w przypadku steroidozależności lub odporności na inne leki. Spośród terapii biologicznych zaleca się infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. i adalimumab w dawkach 160 mg i 80 mg podskórnie w odstępie 2-tygodniowym. Polskie wytyczne nie określają kolejnych linii leczenia (algorytmu leczenia) ani warunków, jakie muszą zostać spełnione, aby można było rozpocząć terapię biologiczną. Autorzy polskich wytycznych nie odnoszą się do czasu stosowania inhibitorów TNF-α, ani do długości trwania leczenia podtrzymującego. Antybiotyki nie są rutynowo stosowane w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jednak w przypadku wystąpienia zmian okołodbytniczych zaleca się metronidazol w dawce 20 mg/kg m.c./dobę lub ewentualnie cyprofloksacynę. Oprócz tego, zalecane jest stosowanie odpowiedniej diety i leczenie objawowe: przeciwbólowe (leki antycholinergiczne, paracetamol) i przeciwbiegunkowe (leki antycholinergiczne).</p>
<p>Wielka Brytania</p>	<p>Wytyczne British Society of</p>	<p>Sposoby postępowania w przypadku aktywnej choroby Leśniowskiego-Crohna:</p>

Gastroenterology
(BSG) z 2004
roku²⁰

- w łagodnej postaci choroby zaleca się stosowanie mesalazyny w dawce 4 g/dobę;
- w postaci umiarkowanej do ciężkiej, w przypadku braku odpowiedzi na doustną mesalazynę zaleca się stosowanie doustnych glikokortykosteroidów (prednizolon 40 mg/dobę), które następnie należy stopniowo redukować; budezonid, nieco mniej skuteczny lek z tej grupy, stosuje się w dawce 9 mg/dobę w przypadku choroby kątniczej;
- w ciężkiej postaci schorzenia zaleca się steroidy dożylnie – hydrokortyzon w dawce 400 mg/dobę lub metylprednizolon w dawce 60 mg/dobę;
- sulfasalazynę w dawce 4 g/dobę stosuje się w przypadku aktywnej choroby jelita grubego, ale nie jest zalecana, jako terapia inicjująca ze względu na efekty uboczne;
- u wybranych pacjentów można zastosować metronidazol w dawce 10-20 mg/kg m.c./dobę, jednak nie w terapii pierwszego rzutu;
- azatioprynę w dawce 1,5-2,5 mg/kg m.c./dobę lub merkaptopurynę w dawce 0,75-1,5 mg/kg m.c./dobę stosuje się w terapii wspomagającej;
- infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. jest skuteczny, ale należy go unikać u pacjentów z objawami niedrożności.

W przypadku choroby z obecnością przetok lub dotyczącej odbytu – zaleca się metronidazol w dawce 400 mg tds i/lub cyprofloksacynę 500 mg bd w leczeniu pierwszego rzutu. Możliwe jest również zastosowanie azatiopryny i merkaptopuryny, a u pacjentów opornych na leczenie – infliksymabu (3 infuzje po 5 mg/kg m.c.) razem z immunomodulacją i zabiegiem chirurgicznym.

W celu podtrzymania remisji nie zaleca się stosowania sulfasalazyny, ani mesalazyny, która daje umiarkowany efekt i jest nieskuteczna w dawce < 2 g/dobę. Również glikokortykosteroidy są w tym wskazaniu nieskuteczne, choć istnieją pacjenci ze steroidozależnością. Zaleca się stosowanie metotreksatu, infliksymabu oraz analogów puryn w leczeniu drugiej linii.

W przypadku przewlekłej, aktywnej i steroidozależnej choroby zaleca się stosowanie analogów puryn w terapii pierwszego rzutu. Inną możliwą terapią jest metotreksat oraz infliksymab w przypadku pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby opornych na inne leczenie lub nietolerujących innych terapii, z przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego.

Autorzy wytycznych nie odnoszą się do czasu stosowania inhibitorów TNF- α , ani do długości trwania leczenia podtrzymującego remisję.

2.7.3 Opinia ekspertów europejskich dotycząca czasu trwania leczenia podtrzymującego

Panel ekspertów europejskich w publikacji z 2013 r. uznał za "właściwe" zaprzestanie stosowania azatiopryny/6-MP, metotreksatu i inhibitorów TNF- α w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym lub w monoterapii jako leczenie podtrzymujące po 4 lata w przypadku pacjentów krętniczo-okrężniczą luminalną postacią chLC w remisji klinicznej po wcześniejszej operacji lub będących w remisji klinicznej lub endoskopowej.

Przerwanie leczenia inhibitorami TNF- α zostało uznane za właściwe po 4 latach u pacjentów w remisji klinicznej i po 2 latach u pacjentów w remisji klinicznej i endoskopowej. W przypadku pacjentów, u których stosowano leczenie skojarzone jako terapię podtrzymującą, przerwanie leczenia inhibitorami TNF- α uznano za właściwe po 2 latach dla remisji klinicznej i/lub endoskopowej.³⁷

2.7.4 Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna – program lekowy

W Polsce leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna inhibitorami TNF- α realizowane jest w ramach Programu Lekowego.³⁸ Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. w ramach programu finansowane jest leczenie infliksymabem i adalimumabem. Program obejmuje leczenie dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia oraz dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.

Kryteria włączenia do programu dla dzieci w wieku od 6-18 roku życia są następujące:

- ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali pediatrycznej aktywności chLC PCDAI większy lub równy 51 punktów), przy:
 - braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF- α , lub
 - występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia
- pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne, niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI.

Kryteria włączenia do programu dla dorosłych są następujące:

- ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów), przy:
 - braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF- α , lub
 - występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia

- obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym, niezależnie od nasilenia choroby.

Zgodnie z zapisem programu lekowego terapia indukcyjna powinna trwać 6 tygodni, a leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.

Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji. Leczenie podtrzymujące należy prowadzić w schemacie infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni. Dopuszczalne są uzasadnione odstępstwa od podanego schematu, nieprzekraczające jednak odstępu między kolejnymi dawkami.

3 Interwencja

3.1 Infliksymab (Inflixtra®)³⁹

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	infliksymab
Opatentowane nazwy handlowe	Inflixtra®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki immunosupresyjne, inhibitory TNF- α (L04AB02)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Hospira UK Limited Horizon Honey Lane Hurley Maidenhead SL6 6RJ Wielka Brytania
Data dopuszczenia do obrotu w UE	10.09.2013

Mechanizm działania

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

Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF- α w różnorodnych testach biologicznych *in vitro*. *In vivo*, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF- α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF- α . Histologiczna ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu infliksymabu, wykazała znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF- α . Leczenie infliksymabem pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna związane było także ze znacznym zmniejszeniem zwykle podwyższonego stężenia wskaźnika stanu zapalnego – białka C-reaktywnego w surowicy. Całkowita liczba białych krwinek, we krwi obwodowej pacjentów leczonych infliksymabem, ulegała tylko nieznacznym zmianom. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) pacjentów leczonych infliksymabem wykazywały niezmniejszoną odpowiedź proliferacyjną na bodźce, w porównaniu z komórkami pacjentów nieleczonych. W wyniku leczenia infliksymabem nie obserwowano żadnych istotnych zmian w produkcji cytokin przez stymulowane PBMC. Analiza komórek jednojądrzastych blaszki właściwej, otrzymanych w wyniku biopsji błony śluzowej jelita wykazała, że leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie liczby komórek zdolnych do wydzielania TNF- α i interferonu γ . Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie infliksymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach. Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita wykazała cechy gojenia śluzówki u pacjentów leczonych infliksymabem.

Wskazania rejestracyjne leku

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt leczniczy Inflectra 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. *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.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Produkt leczniczy Inflectra jest wskazany w:

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Inflectra jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-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. Produkt leczniczy Inflectra badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Inflectra 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 lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Inflectra 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 Inflectra 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 Inflectra jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca. Produkt leczniczy Inflectra należy podawać w skojarzeniu z metotreksatem, lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

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

Łuszczyca

Produkt leczniczy Inflectra 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 fototerapii.

Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna

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

U pacjentów odpowiadających na leczenie, zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

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

Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.

Postać czynna choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 3 dawek nie należy kontynuować leczenia infliksymabem.

U pacjentów odpowiadających na leczenie, zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni lub
- ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.

Doświadczenie z ponownym podawaniem w przypadku nawrotu objawów podmiotowych lub przedmiotowych chLC jest ograniczone. Brak porównawczych wyników dotyczących stosunku korzyści do ryzyka z innymi alternatywnymi metodami ciągłego leczenia.

Ponowne podanie w chorobie Leśniowskiego-Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów

Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, produkt leczniczy Inflectra można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one gdy przerwa w stosowaniu produktu leczniczego Inflectra była krótsza niż 1 rok. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania produktu leczniczego Inflectra po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

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

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia. Niektórzy pacjenci mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać korzyści kliniczne, podczas gdy u innych mogą wystarczyć dłuższe przerwy. U pacjentów, u których odstęp między dawkami skrócono do mniej niż 8 tygodni, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe. W przypadku osób, u których po zmianie odstępu między dawkami nie wykazano żadnych oznak wskazujących na dodatkowe korzyści terapeutyczne, należy starannie rozważyć możliwość kontynuowania terapii według schematu ze skróconym odstępem. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Inflectra u dzieci z chLC w wieku poniżej 6 lat.

Sposób podawania

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

3.2 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Inflectra® (infliksymab).

Zidentyfikowano natomiast Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2012 z dnia 29 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Remicade® (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD10: K 50)”. Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K 50)”, wydawanego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej. Jednocześnie Rada nie akceptuje warunków zaproponowanego podziału ryzyka.

Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności w populacji do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Terapia infliksymabem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu. Jest to technologia kosztowna dla płatnika publicznego, ale zdaniem Rady Przejrzystości, refundacja jest uzasadniona gdyż zwiększa dostępność skutecznego leczenia dzieci i dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Tabela 5. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania infliksymabu.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
w sprawie zasadności finansowania leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD10 K 50)”	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 85/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, wydawanego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej. Jednocześnie Rada nie akceptuje warunków zaproponowanego podziału ryzyka.</p>	<p><u>Zalecenia</u></p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) 100 mg w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Ramicade (infliksimum) w leczeniu średniej i ciężkiej postaci Choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach zmodyfikowanego programu lekowego. Aktualnie funkcjonujący program zostanie rozszerzony o dorosłych pacjentów z umiarkowaną, czynną postacią ChLC oraz, dzieci od 6 roku życia, z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołoodbytowymi. Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności poszerzającą opcje terapeutyczne biologicznego leczenia ChLC. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu umożliwia poprawę</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
			<p>stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie programem dorosłych chorych z umiarkowaną postacią choroby oraz dzieci powyżej 6 roku życia, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do wnioskowanego programu. Jednocześnie, Prezes Agencji zgadza się z opinią Rady, iż stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu.</p>

Pozostałe rekomendacje zidentyfikowane na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczą finansowania infliksymabu (produkty lecznicze Remicade® i Remsima®) w innych wskazaniach niż leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna. Produkt leczniczy Remicade® był oceniany przez Agencję w latach 2009-2012 dodatkowo we wskazaniach: leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym oraz indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Produkt leczniczy Remsima® był oceniany przez Agencję w 2015 r. we wskazaniu leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.

3.3 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano strony internetowe agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych agencji oceny technologii medycznych w celu identyfikacji rekomendacji zastosowania infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosi się do czasu trwania leczenia podtrzymującego infliksymabem, w tym szczególności do problemu wydłużenia terapii podtrzymującej do 2 lat.

3.3.1 Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)

6 kwietnia 2007 r. SMC nie rekomendowało stosowania infliksymabu w ramach National Health Service of Scotland, NHS Scotland w leczeniu podtrzymującym chorych z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). Przedstawione przez producenta uzasadnienie stosunku kosztów leczenia do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające do uzyskania akceptacji SMC. Infliksymab nie został zatwierdzony przez NICE w 2002 roku w leczeniu

chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami, którzy nie spełniają kryteriów ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna.⁴⁰

6 kwietnia 2007 r. SMC nie rekomendowało stosowania infliksymabu w ramach NHS Scotland w leczeniu podtrzymującym chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez producenta dowodów ekonomicznych wystarczających do akceptacji przez SMC. Infliksymab w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna został zatwierdzony przez NICE w 2002 roku.⁴¹

11 lutego 2008 r. SMC zaaprobowało infliksymab do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, 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.⁴²

9 września 2011 r. SMC nie rekomendowało stosowania infliksymabu (Remicade®) w ramach NHS Scotland w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub w przypadku których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odpowiednich dokumentów dotyczących infliksymabu w tym wskazaniu. Zgodnie z rekomendacją NICE produkt jest rekomendowany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna.⁴³

7 listopada 2014 r. SMC rekomendowało ograniczone stosowanie infliksymabu (Inflixtra®) w leczeniu dorosłych i dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Rekomendacja zaleca stosowanie produktu zgodnie z aktualną rekomendacją SMC dla infliksymabu (Remicade®).⁴⁴

7 listopada 2014 r. SMC rekomendowało ograniczone stosowanie infliksymabu (Remisima®) w leczeniu dorosłych i dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Rekomendacja zaleca stosowanie produktu zgodnie z aktualną rekomendacją SMC dla infliksymabu (Remicade®).⁴⁵

3.3.2 Rekomendacja PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia)

PBAC zarekomendował umieszczenie infliksymabu na listach refundacyjnych w leczeniu chorych z ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (CDAI \geq 300 pkt.) lub chorych z przeprowadzoną ileostomią lub kolektomią z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna,

na podstawie akceptowalnego profilu w analizie kosztów-efektywności w porównaniu z placebo (marzec 2007).⁴⁶

PBAC zarekomendował umieszczenie infliksymabu na listach refundacyjnych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u chorych w wieku od 6 do 17 lat włącznie, opornych na konwencjonalne leczenie, na podstawie akceptowalnego profilu w analizie kosztów-efektywności w porównaniu z placebo oraz zgodnie z uwagami i zaleceniami zawartymi w dokumencie (lipiec 2007).⁴⁷

PBAC zarekomendował umieszczenie infliksymabu na listach refundacyjnych w sekcji leków wysoko wyspecjalizowanych (ang. *Highly Specialised Drugs*) w leczeniu chorych ze złożoną, oporną na leczenie chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami z drenażem przetoki jelitowej lub okołodbytowej, w oparciu o akceptowalny profil w analizie kosztów-efektywności (marzec 2010).⁴⁸

PBAC zarekomendował umieszczenie infliksymabu (Inflixtra) na listach refundacyjnych jako leku biorównoważnego dla infliksymabu (Remicade) w takich samych wskazaniach jak produkt leczniczy Remicade (lipiec 2015).⁴⁹

3.3.3 Rekomendacja HAS (Haute Autorité de Santé, Francja)

HAS zarekomendował umieszczenie infliksymabu na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

HAS zarekomendował także umieszczenie infliksymabu na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej w leczeniu chorych z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne) (1 września 2004).⁵⁰

HAS zarekomendował umieszczenie infliksymabu na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie odpowiedziały 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 (4 marca 2009).⁵¹

HAS zarekomendował umieszczenie infliksymabu na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kortykosteroidami lub immunosupresantami (3 października 2012).⁵²

Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji dotyczących infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendacja	
		pozytywna/negatywna	uwagi
Szkocja	SMC 2008	pozytywna	w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie
Szkocja	SMC 2011	negatywna	brak przedstawienia przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odpowiednich dokumentów dotyczących infliksymabu w ocenianym wskazaniu
Szkocja	SMC 2014	pozytywna	ograniczone stosowanie infliksymabu Inflectra® i Remsima® w leczeniu dorosłych i dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna
Australia	PBAC 2007	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu chorych z ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (CDAI\geq300 pkt.) lub chorych z przeprowadzoną ileostomią lub kolektomią z powodu chLC, na podstawie akceptowalnego profilu w analizie kosztów-efektywności w porównaniu z placebo w leczeniu chLC u chorych w wieku od 6 do 17 lat włącznie, opornych na konwencjonalne leczenie, na podstawie akceptowalnego profilu w analizie kosztów-efektywności w porównaniu z placebo
Australia	PBAC 2010	pozytywna	umieszczenie infliksymabu na listach refundacyjnych w sekcji leków wysoko wyspecjalizowanych w leczeniu chorych ze złożoną, oporną na leczenie chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami z drenażem przetoki jelitowej lub okołodobytowej, w oparciu o akceptowalny profil w analizie kosztów-efektywności
Australia	PBAC 2015	pozytywna	umieszczenie infliksymabu (Inflixtra) na listach refundacyjnych jako leku biorównoważnego dla infliksymabu (Remicade) w takich samych wskazaniach jak produkt leczniczy Remicade
Francja	HAS 2004	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia korynkosteroidami i środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. umieszczenie infliksymabu na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej w leczeniu chorych z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia konwencjonalnego leczenia (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne)

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendacja	
		pozytywna/negatywna	uwagi
Francja	HAS 2009	pozytywna	umieszczenie infliksymabu na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci chLC u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie odpowiedziały na konwencjonalne leczenie lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia
Francja	HAS 2012	pozytywna	umieszczenie infliksymabu na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i inne instytucje użyteczności publicznej w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kortykosteroidami lub immunosupresantami

4 Komparatory

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), komparatorem dla ocenianej interwencji jest w pierwszej kolejności sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.⁵³

W rozporządzeniu Ministra Zdrowia 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 wyszczególniono, że analiza kliniczna powinna zawierać opis technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Technologia opcjonalna to procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Celem raportu jest weryfikacja skuteczności i bezpieczeństwa oraz ekonomicznych następstw stosowania infliksymabu (Inflixtra) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, trwającym do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednak nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.

Wnioskowana jest zmiana w obecnie obowiązującym programie lekowym, która zakłada maksymalnie 12-miesięczny nieprzerwany czas leczenia podtrzymującego. Komparatorem dla nowego sposobu prowadzenia leczenia będzie obecny program lekowy (podrozdział 2.6.3), w którym maksymalny czas nieprzerwanego leczenia wynosi 12 miesięcy, a ewentualne ponowne włączenie leczenia jest uzależnione od wystąpienia wznowy choroby i dodatkowo ograniczone obowiązkowym okresem karencji w leczeniu wynoszącym 16 tygodni w przypadku infliksymabu i 8 tygodni w przypadku adalimumabu.

Tabela 7. Poziom finansowania technologii opcjonalnej.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF – infliksymab	1584,36 zł	1663,58 zł	1508,22 zł	bezpłatne
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990900114	1050.3, blokery TNF – infliksymab	2113,80 zł	2219,49 zł	1508,22 zł	bezpłatne
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1050.3, blokery TNF – infliksymab	1436,40 zł	1508,22 zł	1508,22 zł	bezpłatne

5 Oceniane punkty końcowe

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego. Terapia adalimumabem pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, może mieć wpływ na takie punkty końcowe, jak:

- odsetek pacjentów w remisji, zdefiniowany jako CDAI < 150;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, zdefiniowany jako:
 - odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów;
 - odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów;
 - średnia zmiana wyniku CDAI;
- wygojenie przetok (częściowe lub całkowite), średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji;
- bezpieczeństwo leczenia, zdefiniowane jako:
 - odsetek pacjentów hospitalizowanych (ogółem oraz w związku z chorobą Leśniowskiego-Crohna);
 - działania niepożądane ogółem;
 - działania niepożądane prowadzące do przerwania badania;
 - poważne działania niepożądane;
 - poważne infekcyjne działania niepożądane;
 - działania niepożądane w miejscu iniekcji;
 - zaostrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna;
- jakość życia, zdefiniowana jako:
 - średni końcowy wynik kwestionariusza nieswoistych zapaleń jelit (ang. *Inflammatory Bowel Diseases Questionnaire*, IBDQ);
 - średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym;
 - odsetek pacjentów z ≥ 16 pkt. poprawą wyniku IBDQ;
 - średnia zmiana w jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 MCS (komponenta mentalna).

6 Problem decyzyjny w schemacie PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego ustalono schemat PICO, w ramach którego należy ocenić skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania leku Inflectra® w terapii podtrzymującej choroby Leśniowskiego-Crohna.

Tabela 8. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	populacja pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z leczeniem podtrzymującym, u których w ciągu 12-miesięcy terapii nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię
Rodzaj interwencji (I)	infliksymab (Inflixtra®) w terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z terapią podtrzymującą trwającą nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej
Komparator (C)	infliksymab (Inflixtra®) w terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z terapią podtrzymującą trwającą nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów w remisji, zdefiniowany jako CDAI < 150; • odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, zdefiniowany jako: odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 70 punktów; odpowiedź na leczenie – redukcja CDAI o co najmniej 100 punktów; średnia zmiana wyniku CDAI; • wygojenie przetok (częściowe lub całkowite), średnia liczba czynnych przetok w przeliczeniu na dobę obserwacji; • bezpieczeństwo leczenia; • jakość życia.

Na podstawie schematu PICO, w dalszej części raportu przedstawiony zostanie przegląd systematyczny doniesień naukowych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania infliksymabu w terapii podtrzymującej trwającej powyżej 12 miesięcy. Analiza skuteczności klinicznej zostanie przeprowadzona przy jak najszerszym omówieniu dostępnych dowodów klinicznych. Na podstawie wniosków z analizy klinicznej przeprowadzone zostanie modelowanie w ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w odniesieniu do obecnego programu lekowego, czyli do sytuacji, w której pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna po 12 miesiącach terapii infliksymabem przerywają leczenie. Dokładne określenie typu analizy ekonomicznej musi nastąpić na podstawie analizy dostępnych dowodów naukowych. Analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie, zgodnie z wymaganiami formalnymi, z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (płatnika i pacjenta). Horyzont czasowy oraz porównywane koszty będą zależały od wyników odnalezionych badań klinicznych.

Analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego, podyktowanego czasem trwania decyzji refundacyjnej.

Spis tabel

Tabela 1. Liczba hospitalizacji z powodu chLC w 2014 roku wg statystyk JGP.	8
Tabela 2. Obliczanie wskaźnika aktywności chLC (CDAI).....	11
Tabela 3. Obliczanie wskaźnika aktywności chLC (PCDAI).....	12
Tabela 4. Zestawienie wytycznych dotyczących wskazań postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna.	17
Tabela 5. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania infliksymabu.	39
Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji dotyczących infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.	43
Tabela 7. Poziom finansowania technologii opcjonalnej.....	46
Tabela 8. Schemat PICO przyjęty w analizie.	48

Piśmiennictwo

- ¹ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- ² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. Analiza weryfikacyjna. Październik 2012.
- ³ Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):322-37.
- ⁴ Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39:690-7.
- ⁵ Hanauer SB, Sandborn W. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:635-43.
- ⁶ Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42.
- ⁷ Hovde Ø Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World J Gastroenterol*. 2012;18(15):1723-1731.
- ⁸ Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol*. 1997;26:1003-1008.
- ⁹ Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998;114:1161-1168.
- ¹⁰ Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*. 2010;11:134-147.
- ¹¹ Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3167-3182.
- ¹² Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol*. 2006;12:75-81.
- ¹³ Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
- ¹⁴ Rejestr Choroby Crohna. <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> [dostęp: 17.08.2015 r.].
- ¹⁵ Herold G. *Medycyna wewnętrzna pod redakcją*. PZWL 2008, str:471-474.

- ¹⁶ Dobrowolska-Zachwieja A. Czy postęp zachodzący w poszukiwaniu przyczyn powstawania choroby Leśniowskiego-Crohna idzie w parze z postępowaniem terapeutycznym. *Przeegl Gastroenterol.* 2006;1(2):65-69.
- ¹⁷ Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przeegl Gastroenterologiczny.* 2007;2(5).
- ¹⁸ Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(8):861-70.
- ¹⁹ Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Schouten LJ, Odes S, Riis L, Munkholm P, Bodini P, O'Morain C, Mouzas IA, Tsianos E, Vermeire S, Monteiro E, Limonard C, Vatn M, Fornaciari G, Pereira S, Moum B, Stockbrügger RW. European Collaborative study group on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. *Gut.* 2006;55(4):510-8.
- ²⁰ Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004;53(suppl 5):v1-v16.
- ²¹ Winesett M. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Pediatr Ann.* 1997;26:227-34.
- ²² Markiewicz M. Merck Manual – podręcznik diagnostyki i terapii, Urban i Partner 2001, str: 353-359.
- ²³ Kobielska-Dubiel N. et al. Kliniczne wskazania w nieswoistych zapaleniach jelit u dzieci. *Pediatr. Wspólcz. Gastroenterol. Hepatol. Żywnienie dziecka* 2007; 9(3): 167-171.
- ²⁴ Witanowska A, Pawlik M, Rydzewska G. *Wielka Interna. Część II. Choroba Leśniowskiego-Crohna.* Wydaw: Medical Tribune Polska. Warszawa 2011.
- ²⁵ Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D, ECCO/ESPGHAN. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(10):1179-207.
- ²⁶ Adalimumab (Humira) et enfants atteints de maladie de Crohn severe, *La Revue Prescire* Fevrier 2014/Tome n4 No 364.
- ²⁷ Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T, Guidelines Project Group of the Research Group of Intractable Inflammatory Bowel Disease subsidized by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Guidelines Committee of the Japanese Society of Gastroenterology. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *Journal of Gastroenterology.* 2013;48(1):31-72.
- ²⁸ Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck-Ytter YT. AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1459-63.

- ²⁹ Łodyga M, Eder P, Bartnik W, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Reguła J, Rydzewska G. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Prz Gastroenterol* 2012; 7(6): 317-338.
- ³⁰ Crohn's disease. Management in adults, children and young people. Issued: October 2012. NICE clinical guideline 152. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg152/evidence/cg152-crohns-disease-evidence-update2> [dostęp 25.08.2015 r.].
- ³¹ Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.
- ³² D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*. 2011 Feb;106(2):199-212.
- ³³ Sadowski DC, Bernstein CN, Bitton A, Croitoru K, Fedorak RN, Griffiths A; CAG Crohn's Consensus Group. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2009 Mar;23(3):185-202.
- ³⁴ Lichtenstein GR1, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):465-83.
- ³⁵ Sandhu BK, Fell JME, Beattie RM, Mitton SG. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Children in the United Kingdom. UK IBD Working Group on behalf of the British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) October 2008.
- ³⁶ Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2007;2(5):215-229.
- ³⁷ Pittet V, Froehlich F, Maillard MH, Mottet C, Gonvers JJ, Felley C, Vader JP, Burnand B, Michetti P, Schoepfer A; EPACT-II Update Panellists. When do we dare to stop biological or immunomodulatory therapy for Crohn's disease? Results of a multidisciplinary European expert panel. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):820-6.
- ³⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23), <http://www.mz.gov.pl/>.
- ³⁹ Europejska Agencja Leków. Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf [dostęp 01.09.2015 r.].

- 40 SMC Advice. Infliximab (Remicade®) No. (364/07). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab_Remicade_Fistulating_active_CD_FINAL_April_2007_for_website.pdf [dostęp 18.08.2015 r.].
- 41 SMC Advice. Infliximab (Remicade®) No. (363/07). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab_Remicade_Severe_active_CD_FINAL_April_2007_for_website.pdf [dostęp 18.08.2015 r.].
- 42 SMC Advice. Infliximab (Remicade®) No. (448/08). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab_Remicade_FINAL_Feb_2008.doc_for_website.pdf [dostęp 18.08.2015 r.].
- 43 SMC Advice. Infliximab (Remicade®) (No: 739/11). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remicade_Non-Submission_FINAL_September_2011_for_website.pdf [dostęp 18.08.2015 r.].
- 44 SMC Advice. Infliximab (Inflixtra) No. (1007/14). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Inflixtra_FINAL_November_2014_Amended_240215_for_website.pdf [dostęp 18.08.2015 r.].
- 45 SMC Advice. Infliximab (Remsima) No. (1007/14). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remsima_FINAL_November_2014_amended_240205_for_website.pdf [dostęp 18.08.2015 r.].
- 46 PBAC. Public Summary Document. Infliximab. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/358325FDB0D8150FCA2572FA000B98EA/\\$File/Infliximab.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/358325FDB0D8150FCA2572FA000B98EA/$File/Infliximab.pdf) [dostęp 18.08.2015 r.].
- 47 PBAC. Public Summary Document. Infliximab. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B2D09D0F97D236E7CA2573770005FE10/\\$File/Infliximab%20Remicade%20PSD%206.3%20SP%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B2D09D0F97D236E7CA2573770005FE10/$File/Infliximab%20Remicade%20PSD%206.3%20SP%20FINAL.pdf) [dostęp 18.08.2015 r.].
- 48 PBAC. Public Summary Document. Infliximab. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/Infliximab_V2.pdf [dostęp 18.08.2015 r.].
- 49 Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au> [dostęp 01.09.2015 r.].
- 50 HAS. Avis de la Commission. Remicade®. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031623.pdf> [dostęp 18.08.2015 r.].
- 51 HAS. Transparency Committee Opinion. Remicade®. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/remicade_ct_6220.pdf [dostęp 18.08.2015 r.].
- 52 HAS. Avis de la Commission. Remicade®. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/remicade_ct_12225.pdf [dostęp 18.08.2015 r.].
- 53 Agencja Oceny Technologii Medycznych, "Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)", 2009 r.