



IGNORANTIA NOCET

Entyvio[®] (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Takeda Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 5 czerwca 2017 r.

[Redacted signature block]

[Redacted signature block]

W dniu 5 czerwca 2017 r. analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji OT.4351.10.2017.PW.3. Pierwotnie analiza została zakończona 1 grudnia 2016 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis spodziewanych efektów drowotnych.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis wyboru komparatorów.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED] i [REDACTED].

Konflikt interesów:




Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Spis treści 3

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	13
3. Uzasadnienie analizowanego problemu decyzyjnego	14
3.1. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	14
4. Uzasadnienie wnioskowanego wskazania.....	17
4.1. Populacja docelowa	18
4.2. Finansowanie ze środków publicznych.....	18
4.2.1. Aktualnie obowiązujący Program lekowy w WZJG	18
5. Interwencja – wedolizumab.....	21
6. Problem zdrowotny – wrzodziejące zapalenie jelita grubego.....	22
6.1. Definicja i klasyfikacja	22
6.2. Etiologia i czynniki ryzyka.....	23
6.3. Patomechanizm	25
6.4. Rozpoznanie	25
6.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby	27
6.5. Rokowanie i czynniki rokownicze	32
6.6. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i monitorowanie oraz powikłania.....	33
6.7. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	34
6.8. Aktualne postępowanie medyczne	35
6.8.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	36
6.8.2. Rekomendacje dotyczące finansowania terapii w WZJG.....	54
7. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	65
7.1. Infliksymab	67
7.2. Leczenie standardowe	69

8. Efekty zdrowotne	77
9. Rodzaj i jakość dowodów	83
10. Kierunki analiz	83
10.1. Analiza kliniczna.....	83
10.2. Analiza ekonomiczna	85
10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	87
11. Załączniki	89
11.1. Poziomy dowodów	89
11.2. Projekt programu lekowego.....	91
11.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93
11.4. Ankiety	94
11.4.1. 	94
11.4.2. 	97
11.4.3. 	100
12. Spis tabel	103
13. Spis rysunków	104
14. Bibliografia	105

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> – kwas 5-aminosalicylowy
ADA	adalimumab
AI	ang. <i>Activity Index</i> – skala aktywności
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CAI	ang. <i>Clinical Activity Index</i> – skala aktywności klinicznej
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
CsA	cyklosporyna
DAI	ang. <i>Disease Activity index</i> – skala aktywności choroby
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>EuroQol-5 Dimension</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia
FNCCG	ang. <i>French national consensus clinical guidelines or the management of ulcerative colitis</i> – francuskie wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oparte na konsensusie
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GETECCU	hiszp. <i>Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa</i> – hiszpańska grupa robocza ds. leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
GOL	golimumab
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HMMC	ang. <i>Hertfordshire Medicines Management Committee</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBDQ	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
IgM	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina M
INF	infliksymab

Skrót	Rozwinięcie
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
mc.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NK	ang. <i>natural killers</i> – grupa komórek układu odpornościowego odpowiedzialna za zjawisko naturalnej cytotoxyczości
OB	odczyn Biernackiego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PGA	ang. <i>Physician's global assessment</i> – ocena stanu chorego przez lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PMAPC	ang. <i>Pan Mersey Area Prescribing Committee</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
QALY	ang. <i>quality-adjusted life years</i> – lata życia skorygowane jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RSS	ang. <i>risk shared scheme</i> – instrument podziału ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SBC	bra. <i>Sociedade Brasileira de Coloproctologia</i> – brazylijskie stowarzyszenie koloproktologiczne
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Survey</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TORONTO	ang. <i>Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group</i> – konsensus wypracowany przez kanadyjskie środowisko gastroenterologiczne
tyg.	tydzień
UCDAI	ang. <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> – skala aktywności WZJG
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WED	wedolizumab
WGO	ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> – światowa organizacja gastroenterologiczna
WGR	Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytocznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), rozpoczęcie oceny technologii medycznej powinno być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Entyvio® (wedolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w dwóch podgrupach:*

- ⊕ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną¹ lub
- ⊕ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha* – czynnik martwicy nowotworu alfa) definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia²,

jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności

¹ dla większej przejrzystości populacja w dalszych częściach analizy określana będzie jako dorośli chorzy na czynne WZJG z wynikiem w skali Mayo >6 punktów z niepowodzeniem leczenia standardowego

² dla większej przejrzystości populacja w dalszych częściach analizy określana będzie jako dorośli chorzy na czynne WZJG z wynikiem w skali Mayo >6 punktów z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa

odnoszących się do polskiej populacji;

- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

WYNIKI

Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających od kilku tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Dokładna przyczyna choroby nie jest znana. Zakłada się, że wpływ na jej rozwój mają złożone interakcje między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, bakteryjnymi oraz zaburzenia jelitowych mechanizmów odpornościowych. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest obecnie chorobą nieuleczalną, a zatem rokowanie co do wyleczenia jest niepomyślne. Jakość życia chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit jest niższa niż u populacji ogólnej. Choroba dotyczy często ludzi młodych – największy szczyt zachorowalności przypada między 15. a 25. rokiem życia.

Aktualne postępowanie medyczne

Rodzaj terapii powinien zostać dostosowany do aktywności choroby, ciężkości nasilenia objawów (łagodne, umiarkowane lub ciężkie nasilenie choroby) oraz zasięgu zmian zapalnych. Nadzrędnym celem leczenia WZJG jest uzyskanie u chorego potwierdzonego endoskopowo stanu tzw. głębokiej remisji klinicznej, **najlepiej bez podawania kortykosteroidów**. W dotychczasowej praktyce klinicznej u chorych na WZJG stosuje się kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA, np. mesalazyna lub sulfasalazyna), kortykosteroidy (np. prednizon lub prednizolon) oraz leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (azatiopryna, 6-merkaptopuryna). Po niepowodzeniu wyżej opisanego leczenia standardowego zaleca się zastosowanie leków

biologicznych. W Polsce jedynym refundowanym lekiem biologicznym jest infliksymab. Po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa nie jest refundowane inne leczenie biologiczne, w związku z czym chorzy zmuszeni są stosować wyłącznie leczenie standardowe, tj. aminosalicylany, kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn.

Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa została wyselekcjonowana na podstawie dogłębnej analizy obecnego sposobu refundacji infliksymabu, który stanowi standard leczenia po niepowodzeniu terapii standardowej, na podstawie analizy wyników badania *GEMINI 1* (badanie rejestracyjne) zidentyfikowanego w ramach wstępnego przeglądu niesystematycznego oraz na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®*. Wskazana populacja docelowa została wyodrębniona tak, aby jak najlepiej wpisać się w obecny sposób refundacji leczenia biologicznego WZJG, przy jednoczesnym uwzględnieniu wytycznych krajowych i zagranicznych. Tym samym populację docelową dla wedolizumabu, określoną we wniosku refundacyjnym, stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51³), z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów:

- ⊕ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub
- ⊕ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia.

Interwencja

Substancja czynna produktu Entyvio®, wedolizumab, należy do nowej grupy leków biologicznych stosowanych u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (tylko w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu oraz adalimumabu, które działają układowo. Selektywne działanie wedolizumabu potencjalnie może zapobiegać immunosupresji układowej, a tym samym pozwala oczekiwać

³ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

niższej częstości niepożądanych skutków działania ogólnoustrojowego i cechuje się w tym kontekście korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

Wedolizumab pod względem strukturalnym jest przeciwciałem monoklonalnym, czyli rodzajem białka stworzonym w celu rozpoznawania i przyłączania określonej struktury (zwanej antygenem) w organizmie. Wedolizumab został opracowany tak, aby przyłączał się do alfa-4-beta-7 integryny – białka występującego na powierzchni białych krwinek powodujących stan zapalny w WZJG. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego komórki te przyczyniają się do powstawania stanu zapalnego jelita. Poprzez blokowanie alfa-4-beta-7 integryny wedolizumab łagodzi stan zapalny jelita i objawy choroby.

Wedolizumab należy do grupy leków immunosupresyjnych (selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC⁴: L04AA33).

Komparatory

Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

W Polsce u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego leki biologiczne (infliksymab) refundowane są w ramach programu lekowego obejmującego indukcję i leczenie podtrzymujące (do 12 miesięcy leczenia). Kryteria włączenia chorych do tego programu lekowego umożliwiają leczenie chorych z niedostateczną odpowiedzią, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do standardowego leczenia, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, u których cyklosporyna jest niewskazana lub przeciwwskazana. Infliksymab stanowi zatem aktualną praktykę kliniczną i powinien stanowić komparator dla wedolizumabu w populacji chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa.

Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa chorym pozostaje jedynie stosowanie nieskutecznego w ich przypadku leczenia standardowego. Nie należy zatem rozpatrywać jako komparatora leczenia chirurgicznego, gdyż jest to opcja zarezerwowana dla chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie farmakologiczne, natomiast w przypadku rozpatrywanej populacji docelowej nadal istnieją alternatywne farmakologiczne opcje terapeutyczne (wedolizumab). Co więcej, kolektomia jest wskazywana jako opcja ratunkowa

⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

dla wybranych chorych np. z perforacją lub rozcięciem okrężnicy. Wedolizumab nie stanowi zatem alternatywy dla kolektomii (nie zastąpi tej formy leczenia).

Spełniając wymogi zapisane w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań, dalsze analizy zostaną zatem przeprowadzone w dwóch wariantach:

Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego:

- ⊕ infliksymab.

Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa:

- ⊕ leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany).

Efekty zdrowotne

W ocenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu chorych na WZJG zasadnym wydaje się rozpatrywanie m.in. takich efektów zdrowotnych jak:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ remisja kliniczna;
- ⊕ trwała remisja kliniczna;
- ⊕ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊕ odpowiedź kliniczna;
- ⊕ wygojenie błony śluzowej;
- ⊕ częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych..

Rodzaj i jakość dowodów

Zakładanym wynikiem przeglądu systematycznego, który zostanie przeprowadzony w ramach analizy klinicznej będzie odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio lub pośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Do analizy będą włączane w pierwszej kolejności dowody naukowe najwyższej jakości, tj. przeglądy systematyczne badań randomizowanych oraz badania eksperymentalne (randomizowane). Do oceny skuteczności praktycznej włączane będą badania obserwacyjne.

Wnioski

Populacja docelowa obejmuje dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów:

-
- ⊕ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub
 - ⊕ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia.

Obecnie standardem postępowania jest zastosowanie infliksymabu po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz leczenia standardowego po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa. Należy zatem uznać, że chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego mają ograniczony dostęp do leczenia biologicznego uznawanego za najskuteczniejsze w przedmiotowym wskazaniu (wyłącznie infliksymab), natomiast w populacji chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza: leczenie standardowe jest niewystarczające, a chorzy nie mają innych alternatywnych opcji farmakologicznych.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, rozpoczęcie oceny technologii medycznej powinno być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Entyvio® (wedolizumab) stosowanego w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w dwóch podgrupach:

- ⊗ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną⁵ lub
- ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha* – czynnik martwicy nowotworu alfa) definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia⁶,

jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

⁵ dla większej przejrzystości populacja w dalszych częściach analizy określana będzie jako dorośli chorzy na czynne WZJG z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów z niepowodzeniem leczenia standardowego

⁶ dla większej przejrzystości populacja w dalszych częściach analizy określana będzie jako dorośli chorzy na czynne WZJG z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

Poniższe rozdziały stanowią odzwierciedlenie elementów wymaganych w APD w *Wytycznych AOTMiT*.

3. Uzasadnienie analizowanego problemu decyzyjnego

3.1. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Nieswoiste choroby zapalne jelit, do których należą wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC), mają przewlekły i nawrotowy charakter, co oznacza, że od momentu pojawienia się pierwszych objawów, fazy remisji i zaostrzeń przeplatają się, nawracają z różną częstością. Możliwe jest też w części przypadków uporczywe utrzymywanie się dolegliwości odporne na leczenie oraz w rzadkich przypadkach tzw. przebieg piorunujący, który wiąże się z ryzykiem ciężkich powikłań, a nawet zgonu.

Choroby te najczęściej dotyczą młodych ludzi, najczęściej około 15-25 lat, choć mogą wystąpić w każdym wieku, zarówno u niemowląt, jak i u osób po 65. roku życia. Jakkolwiek bezpośrednia przyczyna tych chorób nie jest wyjaśniona, to wydaje się, że są one pochodną uwarunkowanej genetycznie, nieprawidłowej reakcji immunologicznej organizmu na nieznaną

dotychczas czynnik środowiskowy. Reakcja ta nosi wiele cech procesu z autoagresji i wiąże się z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną, która nabiera cech trwałych i jest powodem przewlekania się procesu zapalnego w obrębie przewodu pokarmowego oraz tzw. objawów pozajelitowych. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego zmiany zapalne obejmują błonę śluzową, z reguły zaczynają się w odbytnicy i sięgają z różną częstotliwością proksymalnie aż do kątnicy i okolicy zastawki Bauchina.

Podstawowymi lekami w przypadkach o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu są glikokortykoidy. Niemniej systemowo stosowane leki z tej grupy zaburzają czynność praktycznie wszystkich narządów i układów poprzez wpływ na gospodarkę wodno-elektrolitową, węglowodanową, białkową, obrót kostny czy odpowiedź immunologiczną. Konieczność ich stosowania otwiera wielki rezerwuar potrzeb chorych na terapię równie skuteczne, ale z mniejszym ryzykiem nadciśnienia, cukrzycy, osteoporozy, miopatii, zaćmy, jaskry, a przede wszystkim zakażeń oportunistycznych.

Choroba stanowi ogromne obciążenie także dla psychiki chorego, ponieważ jej nasilenie wiąże się z objawami powszechnie uznawanymi za krępujące, ale także ze względu na stale istniejące, wysokie ryzyko leczenia operacyjnego, które w wielu przypadkach WZJG wiąże się z koniecznością wyłonienia trwałego sztucznego odbytu na powłoki brzuszne, a potem ze stałym stosowaniem dedykowanego do pielęgnacji sprzętu medycznego (worki stomijne).

W przebiegu WZJG obciążeniem dla chorych jest też większe niż w populacji ogólnej ryzyko rozwoju raka jelita grubego, szczególnie u osób, które zaczęły chorować w dzieciństwie i mają duży zasięg zmian zapalnych. Choroba często powoduje wycofanie się z życia zawodowego oraz społecznego.

Standardem postępowania w lekkich i umiarkowanych zaostrzeniach jest terapia lekami z grupy aminosalicylanów, lekami immunosupresyjnymi i/lub kortykosteroidami⁷. W przypadku przebiegu choroby odpornej lub u chorych nietolerujących takiego postępowania jest możliwość zastosowania leków biologicznych. Aktualnie w Polsce finansowaniem objęte są dwa Programy Lekowe u chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit z niepowodzeniem lub brakiem możliwości zastosowania terapii standardowej. Zarówno w przypadku ChLC, jak i WZJG refundacją objęty jest cykl terapii, na który składa się faza indukcji oraz faza leczenia

⁷ Steroidozależność i steroidooporność występuje odpowiednio u 20–45% i 20–30% chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit [36], około 50% chorych leczonych tiopurynami nie uzyska remisji lub utraci remisję w czasie leczenia [40]

podtrzymującego – łącznie 12 miesięcy stosowania leku (w przypadku ChLC istnieje możliwość leczenia infliksymabem do 24 miesięcy). Po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa chorzy pozostają bez alternatywy leczenia i zmuszeni są do stosowania nieskutecznego w ich przypadku leczenia standardowego.

W przypadku niepowodzenia terapii i pogarszającego się stanu zdrowia chorego obciążonego ryzykiem zgonu, podejmowane są radykalne decyzje kliniczne zmierzające do wykonania kolektomii, czyli usunięcia jelita grubego w całości z jednoczesnym wyłonieniem sztucznego odbytu na powłoki jamy brzusznej. U części osób udaje się w drugim etapie leczenia chirurgicznego odtworzyć ciągłość przewodu pokarmowego, czyli połączyć jelito cienkie z naturalnym odbytem, do czego jednak konieczne jest wytworzenie z dystalnego odcinka tego jelita sztucznego zbiornika (ang. *pouch*). Zabieg ten jest trudny i wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań, m.in. takich jak zakażenia czy nowe powikłania ze strony układu pokarmowego lub złego jego funkcjonowania, co zmusza niekiedy do ostatecznego usunięcia zbiornika i powrotu do wytworzenia stomii. Dodatkowo istotnym aspektem, szczególnie dla ludzi młodych, jest obniżona płodność po operacjach w obrębie miednicy oraz po niektórych lekach stosowanych zachowawczo (sulfasalazyna) [26, 53].

Jakość życia chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit jest często niska, w szczególności u kobiet, u chorych w czasie aktywnego stadium choroby oraz u chorych z chorobą trwającą poniżej 2 lat. Funkcjonowanie biopsychospołeczne większości chorych może być poważnie zaburzone i wymaga szczególnej uwagi w procesie opieki i leczenia specjalistycznego [4].

W ramach *Programu Lekowego Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51 [31])* finansowaniem objęta jest substancja czynna infliksymab należąca do leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha* – czynnik martwicy nowotworu alfa). Mechanizm działania tych leków polega na inhibicji mediatorów stanu zapalnego. Leki te działają ogólnoustrojowo – oznacza to, że podanie ich związane jest z supresją układu odpornościowego w całym organizmie, nie tylko w obrębie ognisk zapalnych.

Inhibitory TNF-alfa wykazują się skutecznością zarówno w indukowaniu remisji, jak i w jej podtrzymywaniu, niemniej około jedna trzecia chorych w ogóle, od początku na nie nie odpowiada, a część chorych z upływem czasu traci pierwotnie korzystną odpowiedź na leczenie (nawet jedna trzecia w ciągu rocznej obserwacji od skutecznej indukcji). Przyczyn tego zjawiska jest wiele, w tym prawdopodobnie nieodpowiednie dawkowanie czy immunogenność preparatów. Rozwiązaniem bywa empiryczne zwiększenie (zazwyczaj podwojenie) dawki leku, dla którego alternatywą jest leczenie pod kontrolą stężenia leku we

krwi (ocena *trough concentration*), co ma też wpływ na koszty i w chwili obecnej nie jest standardem postępowania.

W 2013 r. dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej został wedolizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne, którego mechanizm działania polega na immunosupresji selektywnej, ograniczonej wyłącznie do przewodu pokarmowego. Dzięki wiązaniu się z integryną $\alpha 4\beta 7$ ulegającą ekspresji na limfocytach T, selektywnie wychwytywanych w jelitach, hamuje on aktywację procesów zapalnych bez wpływu na zdolności do indukcji reakcji odpornościowych w pozostałych częściach organizmu. Zwiększa to bezpieczeństwo stosowania leku.

Objęcie finansowaniem wedolizumabu w leczeniu WZJG po niepowodzeniu terapii standardowej zapewni chorym alternatywę dla infliksymabu oraz możliwość zastosowania kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa. To z kolei dla wielu młodych ludzi, aktywnych społecznie i zawodowo oznacza możliwość powrotu do sprawności i pełnej funkcjonalności życiowej. Jednocześnie wprowadzenie nowoczesnej terapii o selektywnym charakterze działania zwiększa bezpieczeństwo terapii. Wpisuje się to w cel leczenia WZJG, tj. uzyskanie u chorego potwierdzonego endoskopowo stanu tzw. głębokiej remisji klinicznej, najlepiej bez podawania kortykosteroidów, które przyczyniają się do wielu powikłań.

4. Uzasadnienie wnioskowanego wskazania

Populacja docelowa została wyselekcjonowana na podstawie dogłębnej analizy obecnego sposobu refundacji infliksymabu, który stanowi standard leczenia po niepowodzeniu terapii standardowej, na podstawie analizy wyników badania *GEMINI I* (badanie rejestracyjne) zidentyfikowanego w ramach wstępnego przeglądu niesystematycznego oraz na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®*. Wskazana populacja docelowa została wyodrębniona tak, aby jak najlepiej wpisać się w obecny sposób refundacji leczenia biologicznego WZJG, przy jednoczesnym uwzględnieniu wytycznych krajowych i zagranicznych. Tym samym populację docelową określono jak poniżej.

4.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla wedolizumabu, określoną we wniosku refundacyjnym, stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51), z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w następujących podgrupach:

- ⊗ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub
- ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia.

Wybór populacji docelowej został dopasowany do systemu refundacyjnego w Polsce, dlatego wskazanie jest nieznacznie węższe od wskazania określonego w ChPL (nie uwzględnia chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 punktów)⁸.

Oszacowanie populacji docelowej znajduje się w rozdziale 6.7, natomiast szczegółowe obliczenia zamieszczono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

4.2. Finansowanie ze środków publicznych

4.2.1. Aktualnie obowiązujący Program lekowy w WZJG

Do programu *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)* mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku 6 lat i powyżej, z rozpoznaną ciężką⁹ postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

⁸ W ChPL we wskazaniu nie została doprecyzowana punktacja w skali Mayo, a jedynie nasilenie WZJG – umiarkowane do ciężkiego. Przyjęto, że jest to jednoznaczne z punktacją 6-12 w skali Mayo, która to obowiązywała w badaniu rejestracyjnym dla wedolizumabu

⁹ należy zauważyć, że zastosowane w omawianym programie lekowym sformułowanie „ciężka postać” jest wysoce nieprecyzyjne – nie definiuje według jakiej skali powinna być ona określona. Dlatego też prawdopodobnie należy mu przypisać znaczenie bardziej potoczne, a kwalifikacja pacjentów powinna się odbywać na podstawie niżej wymienionych punktów 1)-3).

- 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥ 65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 r.ż.), lub
- 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
- 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

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

Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.

Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.

Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).

Terapia indukcyjna składa się z trzech dawek infliksymabu, tj. w 0., 2. i 6. tygodniu, natomiast 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. Odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo.

Dawkowanie infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – zgodnie z dawkowaniem określonym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*.

W poniższej zamieszczono statystyki refundacyjne dla infliksymabu [29].

Tabela
Statystyki refundacyjne dla infliksymabu

1.

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Zawartość opakowania (mg)	Kod EAN	Styczeń-grudzień 2016			Styczeń-luty 2017		
					Kwota refundacji	Liczba mg	Liczba opakowań	Kwota refundacji	Liczba mg	Liczba opakowań
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	100,00	5,90999E+12	8 070 548,27	704 503,19	7 045,03	1 462 411,30	129 442,50	1 294,43
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	100,00	5,90999E+12	10 264 167,72	897 669,80	8 976,70	1 839 409,45	162 820,83	1 628,21

5. Interwencja – wedolizumab

Charakterystyka wedolizumabu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Entyvio®* [10] oraz na podstawie danych z EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) [18].

Produkt leczniczy Entyvio® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 22 maja 2014 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Takeda Pharma A/S. Produkt leczniczy Entyvio® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 300 mg wedolizumabu. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 60 mg wedolizumabu.

Tabela **2.**
Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®

Kod ATC	Wedolizumab należy do grupy leków immunosupresyjnych (selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA33).
Działanie leku	Substancja czynna produktu Entyvio®, wedolizumab, jest przeciwciałem monoklonalnym, czyli rodzajem białka stworzonym w celu rozpoznawania i przyłączania określonej struktury (zwanej antygenem) w organizmie. Wedolizumab został opracowany tak, aby przyłączał się do alfa-4-beta-7 integryny — białka występującego głównie na powierzchni białych krwinek w jelicie. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita komórki te przyczyniają się do powstawania stanu zapalnego jelita. Poprzez blokowanie alfa-4-beta-7 integryny wedolizumab łagodzi stan zapalny jelita i objawy tej choroby. Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu, który działa układowo. Selektywne działanie wedolizumabu może zapobiegać immunosupresji układowej [18]. Dzięki innowacyjnemu mechanizmowi działania, wedolizumab jest alternatywą dla inhibitorów TNF-alfa, które stanowiły dotychczas standard leczenia u chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Entyvio® jest zarejestrowany w wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub inhibitorami TNF-alfa. ⊗ w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio® podawane w trwającym 30 minut wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6., a następnie co 8 tygodni. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć zgodnie z zaleceniami. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia. U chorych, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg produktu Entyvio® co 4 tygodnie (wniosek refundacyjny obejmuje jedynie dawkę co 8 tygodni). U chorych, którzy zareagowali na leczenie produktem Entyvio® można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym

	standardem opieki. W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio® można rozważyć podawanie produktu co 4 tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do jednego roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Dostępny w ramach programu lekowego.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem Entyvio® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Choremu należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku oraz Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta.
Monitorowanie stosowanej technologii	<p>W celu zapewnienia właściwej opieki w przypadku wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości, włączając wstrząs anafilaktyczny, wedolizumab należy podawać w placówkach ochrony zdrowia. W trakcie podawania wedolizumabu należy zapewnić bezpośrednią możliwość odpowiedniego monitorowania chorego i postępowania medycznego. Podczas wlewu wszyscy chorzy powinni być objęci ciągłą obserwacją. W przypadku pierwszych dwóch wlewów chorych należy także obserwować przez około dwie godziny po zakończeniu wlewu pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów ostrej reakcji nadwrażliwości. Przy kolejnych wlewach chorych należy obserwować przez około godzinę po zakończeniu wlewu.</p> <p>Według wytycznych klinicznych i rekomendacji finansowych leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia lub konieczności leczenia operacyjnego. Wedolizumab stosuje się po niepowodzeniu leczenia standardowego lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Szczegóły znajdują się w rozdziale 6.8.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia wedolizumabem zalicza się: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (J00.3), ból głowy (R51), bóle stawów (M25.5).</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt Entyvio® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

6. Problem zdrowotny – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

6.1. Definicja i klasyfikacja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego zalicza się do tzw. nieswoistych chorób zapalnych jelit, do których należy także choroba Leśniowskiego-Crohna o podobnych objawach i przebiegu. W przebiegu WZJG proces zapalny obejmuje błonę śluzową i podśluzową jelita grubego. Choroba ta jest przewlekła, a przebieg charakteryzuje się zazwyczaj naprzemiennymi okresami remisji przerywanymi nawrotami objawów [27].

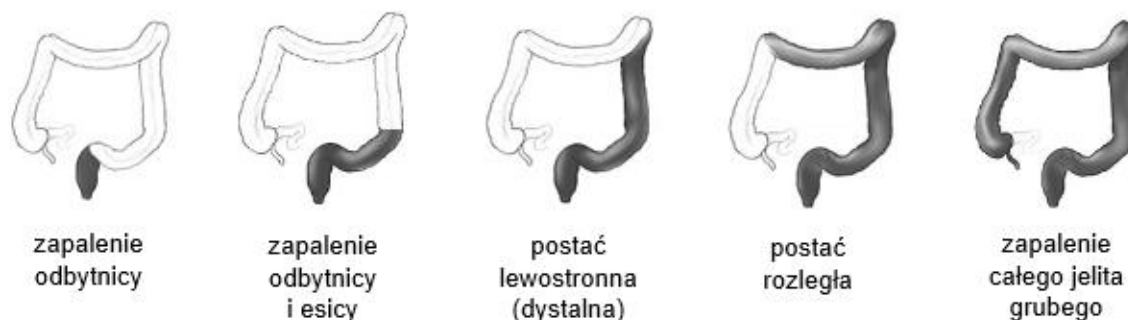
Proces zapalny obejmuje jelito grube – z reguły dotyczy odbytnicy, jednak może osiągać

także okrężnicy (nie zajmuje jednak jelita cienkiego) [7]. Uwzględniając lokalizację zmian, można wyróżnić:

- ⊗ zapalenie odbytnicy (nieprzechodzące na esicę);
- ⊗ zapalenie odbytnicy i esicy;
- ⊗ postać lewostronną (zajęcie jelita grubego dystalnie od zgięcia śledzionowego okrężnicy), nazywaną też postacią dystalną;
- ⊗ postać rozległą (zajęte długie odcinki jelita grubego, w tym proksymalnie od zgięcia śledzionowego, w tym także zajęcie całego jelita grubego) [39].

Podział choroby ze względu na jej rozległość zilustrowano na poniższym rysunku.

Rysunek 1.
Rodzaje wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od rozległości zmian



Nasilenie rzutów choroby określa się jako łagodne, umiarkowane bądź ciężkie. Szczegółowy opis stopnia nasilenia rzutów przedstawiono w Rozdziale 6.2.

6.2. Etiologia i czynniki ryzyka

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego częściej występuje w populacji rasy kaukaskiej oraz u Żydów aszkenazyjskich w porównaniu z innymi grupami żyjącymi w tych samych warunkach. Osoby rasy kaukaskiej chorują 2-4 razy częściej niż ciemnoskórzy [7, 33, 42]. Do rozwoju choroby może dojść w każdym wieku, przy czym obserwuje się dwa szczyty zachorowalności: większy między 15. a 25. i mniejszy między 55. a 65. rokiem życia [27]. W większości publikacji wskazuje się na jednakową częstość występowania choroby u kobiet i mężczyzn [7].

Dokładna przyczyna choroby nie jest znana. Zakłada się, że wpływ na jej rozwój mają złożone interakcje między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, bakteryjnymi oraz zaburzenia jelitowych mechanizmów odpornościowych [18]. Dodatkowo, jako przypuszczalny czynnik rozwoju WZJG, wymienia się także zaburzenia metabolizmu krótkołańcuchowych kwasów

tłuszczowych w kolonocytach, prowadzące do zaburzeń produkcji śluzu, a także wzrost przepuszczalności błony śluzowej jelita, działanie wolnych rodników, tlenu azotu, zmiany w składzie śluzu i inne [7].

Czynniki genetyczne

Częstsze występowanie choroby u pewnych ras i jej współwystępowanie, np. u bliźniąt, wskazuje na genetyczny charakter schorzenia. Najbardziej prawdopodobnym sposobem przekazywania predyspozycji do zachorowania na WZJG wydaje się dziedziczenie wielogenowe z niepełną penetracją [33].

Nieswoiste choroby zapalne jelit rozpoznaje się u około 15% krewnych pierwszego stopnia dotkniętych tymi schorzeniami – ryzyko zachorowania wynosi 8,9% u potomstwa, 8,8% u rodzeństwa i 3,5% u rodziców. Częstość występowania WZJG zwiększa się również u krewnych osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna [27].

Czynniki środowiskowe

Do potencjalnych czynników środowiskowych zwiększających ryzyko rozwoju choroby należy dieta bogata w żywność przetworzoną, z małą podażą błonnika, ograniczona aktywność fizyczna, palenie tytoniu, niektóre leki oraz przewlekłe napięcie psychiczne [33, 34].

Czynniki infekcyjne

Do potencjalnych czynników infekcyjnych należą zakażenia wirusowe (np. wirus odry) oraz bakteryjne (*Escherichia coli* oraz *Mycobacterium tuberculosis*) [34]. Istnieją dwie teorie dotyczące roli bakterii w rozwoju WZJG. Zgodnie z pierwszą teorią, uszkodzony układ odpornościowy nadmiernie reaguje na fizjologiczną florę bakteryjną jelita, w efekcie czego antygeny bakteryjne są bodźcem do wyzwolenia kaskady reakcji zapalnych. Natomiast zgodnie z drugą teorią, nagromadzenie się bakterii jelitowych w połączeniu z uszkodzeniem bariery śluzowej jelita wywołuje reakcję prawidłowego układu odpornościowego i reakcji zapalnej [33]. Jednocześnie, przy zaobserwowaniu rodzinnego charakteru choroby, brak jest dowodów w zakresie zwiększonej zachorowalności wśród współmałżonków osób chorujących, co podważa istotność czynników infekcyjnych w etiologii choroby [7].

6.3. Patomechanizm

Najbardziej powszechny pogląd w zakresie patomechanizmu powstawania WZJG zakłada pełnienie w nim głównej roli przez procesy immunologiczne, w których zaangażowane są mechanizmy odpowiedzi komórkowej i humoralnej. W WZJG mają miejsce zaburzenia w populacji limfocytów T, miejscowa nadreaktywność systemu immunologicznego oraz zwiększenie wytwarzania cytokin prozapalnych [7].

Nadmierna proliferacja limfocytów Th, przy zmniejszonej liczbie limfocytów Ts lub ich niedostatecznej supresji, prowadzi do nadmiernej reakcji nawet w stosunku do znanych ustrojowi antygenów. Wzrasta liczebność plazmacytów produkujących immunoglobulinę M (IgM) oraz immunoglobulinę G (IgG). Przyjmuje się, że IgM stanowi pierwszą linię obrony immunologicznej i zapobiega przenikaniu antygenów ze światła jelita. W WZJG dominuje wzrost IgG1, natomiast w chorobie Leśniowskiego-Crohna – IgG2 [7].

Przewlekły proces zapalny charakteryzuje się występowaniem w ścianie jelita obfitego nacieku zapalnego, który składa się głównie z makrofagów, neutrofilii oraz komórek plazmatycznych. Komórki Th1 i Th2 wspomagają odpowiedź komórkową, w której uczestniczą limfocyty T cytotoksyczne, makrofagi oraz komórki NK (ang. *natural killers* – grupa komórek układu odpornościowego odpowiedzialna za zjawisko naturalnej cytotoxyczności) [34].

6.4. Rozpoznanie

Na początku diagnostyki nieswoistych chorób zapalnych jelit wykluczyć należy infekcyjną przyczynę objawów. W tym celu najczęściej zleca się badanie kału w kierunku poszukiwania leukocytów, a także wykonanie z próbki posiewu i hodowli w kierunku *Camphylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* oraz *Clostridium difficile* [27].

Według polskich wytycznych nie istnieje złoty standard rozpoznawania WZJG. Jest to choroba, której rozpoznanie można ustalić po analizie wielu elementów, na które składają się obraz kliniczny oraz badania endoskopowe z pobraniem wycinków [53].

Badania endoskopowe

Badaniem stanowiącym ostateczne rozpoznanie oraz pozwalającym na ocenę rozległości zmian jest endoskopia jelita grubego z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego.

W przebiegu choroby zmiany zapalne ciągną się proksymalnie od odbytnicy w sposób ciągły

w kierunku kątnicy. Łagodna postać choroby charakteryzuje się powierzchniowymi nadżerkami, zatarciem rysunku naczyniowego błony śluzowej oraz wysiękiem zapalnym. Wraz z nasileniem choroby mogą pojawiać się owrzodzenia, samoistne krwawienie, obnażenie błony śluzowej, a w przypadku zmian o charakterze przewlekłym – wygładzenie fałdów błony śluzowej oraz rozwój pseudopodiów zapalnych [27]. W postaci ciężkiej występują owrzodzenia i polipy rzekome, a w świetle jelita widoczna jest duża ilość śluzu, ropa i krew. W długotrwałej chorobie widoczne jest zwężenie dalszego odcinka jelita grubego [39].

Badania laboratoryjne

W badaniach laboratoryjnych nie ma zmian charakterystycznych dla WZJG. W aktywnej fazie choroby stwierdzić można natomiast nieswoiste cechy stanu zapalnego takie jak zwiększone stężenie CRP (ang. *C-Reactive Protein*, białko C-reaktywne), wzrost OB (odczyn Biernackiego), nadpłytkowość, leukocytozę, a także niedokrwistość, hipoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe. U około 60% chorych obserwuje się obecność przeciwciał przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów [39].

Badanie radiologiczne – przeglądowe zdjęcie jamy brzusznej

W ciężkich rzutach obserwuje się ostre rozdęcie okrężnicy rozpoznawane, gdy średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej wynosi > 6 cm [39].

Kontrastowy wlew doodbytniczy

We wczesnej fazie choroby ujawnia się ziarnistość oraz płytkie owrzodzenie błony śluzowej, natomiast w późniejszym stadium mogą pojawić się polipy rzekome. W postaci przewlekłej następuje zanik haustracji oraz skrócenie jelita [39].

W przypadku pojawienia się przeciwwskazań do wykonania wlewu doodbytniczego, wykonywane są dodatkowe badania, takie jak tomografia komputerowa, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego lub ultrasonografia. Badania te ujawniają przede wszystkim pogrubienie ściany jelita oraz zanik haustracji [39].

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego i tomografia komputerowa

Obie te techniki rozwinęły się w ostatnich latach, dając po raz pierwszy jednocześnie dobrej jakości wizualizację cewy przewodu pokarmowego ze wszystkimi jej warstwami, ale także z uwidocznieniem tkanek przylegających, czyli krezki jelita, węzłów chłonnych, narządów mięsnych jamy brzusznej i ocenę układu kostno-stawowego. Są zatem pomocne

w wykrywaniu lokalizacji zmian, co ułatwia np. różnicowanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, np. poprzez uwidocznienie zmian zapalnych, które są poza zasięgiem konwencjonalnej endoskopii lub powikłań takich jak przetoki międzypętlowe czy ropnie. Poszerza to wiedzę podczas podejmowania decyzji np. o podjęciu lub o odroczeniu leczenia chirurgicznego. Obie te techniki obrazowania są cennym uzupełnieniem endoskopowej oceny błony śluzowej oraz mikroskopowej oceny jej wycinków [32].

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

W badaniu histopatologicznym biopsji błony śluzowej jelita, szczególnie w przypadkach o dłuższym przebiegu może być widoczny kręty przebieg i atrofia krypt jelitowych oraz ostry lub przewlekły naciek zapalny błony podstawnej [27]. Obraz histologiczny zależy od fazy choroby:

- ⊗ faza aktywna: nierówna powierzchnia błony śluzowej, przerwanie ciągłości nabłonka w miejscach owrzodzenia, nacieki granulocytowe, przekrwienie, spadek liczby komórek kubkowych, wzrost liczby plazmocytołów w blaszce właściwej błony śluzowej;
- ⊗ faza gojenia: mniejszy stopień przekrwienia, ustępowanie nacieków granulocytowych i ropni krypt, odnowa komórek kubkowych i nabłonka, spadek liczby limfocytów i plazmocytołów [39].

6.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby

W celu ułatwienia oraz ujednoczenia oceny aktywności klinicznej WZJG stworzono szereg skal ułatwiających prawidłowe sklasyfikowanie objawów. Zalicza się do nich m.in. następujące skale:

- ⊗ skala Truelove'a i Wittsa;
- ⊗ skala Schroedera (inaczej nazywaną skalą Mayo lub skalą aktywności choroby – DAI, ang. *Disease Activity Index*);
- ⊗ skala Sutherlanda (nazywaną skalą aktywności WZJG – UCDAI, ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*);
- ⊗ skala Rachmilewicza (skala aktywności klinicznej – CAI, ang. *Clinical Activity Index*);
- ⊗ skala Lichtigera (nazywana też zmodyfikowaną skalą Truelove'a i Wittsa);
- ⊗ skala Seo (zwana też skalą aktywności – AI, ang. *Activity Index*);
- ⊗ Klasyfikacja Montrealską Nasilenia WZJG [16].

W poniższej tabeli przedstawiono nasilenia rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

według wybranych skal [16].

Tabela 3
Nasilenie rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według poszczególnych skal

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego				
Skale kliniczne				
Skala kliniczna (zakres)	Remisja	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
UCDAI (skala Sutherlanda) (0-12)	≤ 2	3-6	7-10	> 10
Truelove'a i Wittsa	n/d*	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Powella-Tucka	≤ 3	4-10	11-14	> 14
Rachmilewita (CAI) (0-25)	≤ 3	4-10	11-14	> 14
Skale endoskopowe				
Skala endoskopowa	Remisja	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Barona (0-3)	0	1	2	3
Rachmilewita (0-3)	0	1	2	3

*nie dotyczy

Żadna ze skal nie została zwalidowana, a wybór spośród nich jest dowolny, w związku z czym istnieje duża różnorodność pod względem określania stopnia nasilenia rzutu WZJG zarówno w badaniach, jak i w praktyce klinicznej [16]. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis najczęściej stosowanych skal.

Ze względu na przebieg choroby, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. Ogólnie przyjętym podziałem stopnia nasilenia rzutów jest skala Truelove'a i Wittsa, na podstawie której wyróżnia się rzuty o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim:

- ⊕ **rzut o nasileniu łagodnym:** dobre ogólne samopoczucie chorego, oddawanie mniej niż 4 stolców na dobę bez krwi w stolcu lub z niewielką domieszką, brak objawów ogólnoustrojowych, wyniki badań są w normie;
- ⊕ **rzut o nasileniu umiarkowanym:** oddawanie 4-6 stolców na dobę z wyraźną domieszką lub dużą ilością krwi w każdym wypróżnieniu; możliwe stany podgorączkowe i umiarkowana niedokrwistość;
- ⊕ **rzut o nasileniu ciężkim:** oddawanie więcej niż 6 stolców na dobę, z dużą ilością krwi, niekiedy wypróżnienie następuje wyłącznie samą krwią, zmieszaną ze śluzem i ropą; stolce oddawane zarówno w dzień jak i nocy, występuje gorączka, osłabienie, nudności, wymioty, obrzęki kończyn dolnych; w badaniu laboratoryjnym stwierdza się przyspieszone OB, leukocytozę, niedokrwistość, hipoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe [39].

Skalę Sutherlanda, znaną również jako skalę aktywności WZJG, stworzono, aby umożliwić

obiektywną ocenę leczenia farmakologicznego. Skala opisuje cztery parametry w zakresie od 0 (stan prawidłowy) do 3 (zmiany o największym stopniu nasilenia). Suma 12 punktów to obraz postaci choroby o największym nasileniu. W skali tej objęte są parametry: częstotliwość wypróżnień, obecność krwi w stolcu, obraz błony śluzowej jelita grubego, ocena kliniczna stanu chorego przez lekarza. Za kliniczną odpowiedź na leczenie uważa się zmniejszenie wyniku o co najmniej 2 punkty.

Skalę przedstawiono w tabeli poniżej [16].

Tabela
Skala Sutherlanda (UCDAI)

4

Zmienna	Skala Sutherlanda			
	0	1	2	3
Częstotliwość wypróżnień	Normalna	1-2 wypróżnienia /dzień > normalna	2-3 wypróżnień / dzień > normalna	> 4 wypróżnienia / dzień > normalna
Krwawienie z odbytu	Nie występuje	Ślady krwi	Wyraźna krew	W większości krew
Śluzówka	Prawidłowa	Łagodnie krucha	Umiarkowania krucha	Wysięk zapalny, samoistne krwawienie
Ocena aktywności choroby przez lekarza	Prawidłowa	Łagodna	Umiarkowana	Silna

W roku 1988 Rachmilewitz wraz ze współpracownikami stworzyli skalę do pomiaru aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, która została nazwana skalą aktywności klinicznej (CAI). W ramach tej skali ocenia się siedem zmiennych: liczba stolców, obecność krwi w stolcu, całkowita ocena stanu i objawów chorego przez badającego, bóle brzucha, podwyższona temperatura, objawy pozajelitowe i badania laboratoryjne.

Skala została przedstawiona w poniższej tabeli [16].

Tabela
Skala aktywności klinicznej (CAI)

5

Zmienna	Punktacja				
	0	1	2	3	4
Liczba stolców w tygodniu	< 18	18-35	36-60	> 60	n/d
Krew w stolcu	Brak	-	Mała ilość	-	Duża ilość
Całkowita ocena stanu i objawów chorego przez badającego	Dobry	Średni	Słaby	Bardzo słaby	n/d
Ból brzucha/ skurcze brzucha	Nie występuje	Łagodny	Umiarkowany	Ostry	n/d

Zmienna	Punktacja				
	0	1	2	3	4
Podwyższona temperatura z powodu zapalenia okrężnicy (°C)	37-38	n/d	n/d	> 38	n/d
Objawy pozajelitowe (każdy 3 punkty)	n/d	n/d	n/d	Zapalenie tęczówki, rumień guzowaty, zapalenie stawów	n/d
Badania laboratoryjne	n/d	OB > 50 w pierwszej godzinie	OB > 100 w pierwszej godzinie	n/d	Hemoglobina < 100 g/l

Skala Schroedera (inaczej nazywaną skalą **Mayo** lub skalą aktywności choroby – DAI) jest podobna do skali Sutherlanda, obejmuje ocenę 4 parametrów: częstotliwość wypróżnień, obecność krwawień z odbytnicy, wynik badania sigmoidoskopowego oraz ocena stanu chorego przez lekarza (PGA ang. *Physician's global assessment*). Każdy parametr można ocenić w skali 0-3. Większym wartościom przypisana jest bardziej aktywna postać choroby. Dodatkowo podczas oceny przez lekarza prowadzącego uwzględnia się ocenę samopoczucia chorego, jednak nie wpływa ona na zdefiniowaną 12 stopniową skalę punktacji.

Skala została przedstawiona w tabeli poniżej [16].

Tabela
Skala Schroedera (skala Mayo)

6.

L.p.	Zmienna	Punktacja			
		0	1	2	3
1.	Częstość wypróżnień	Normalna	1 do 2 więcej niż normalnie	3 do 4 więcej niż normalnie	5 lub więcej niż normalnie
2.	Krew w stolcu	Nie występuje	Smugi krwi obserwowane rzadziej niż w połowie liczby wypróżnień	Wyraźna krew podczas większości wypróżnień	Tylko krew
3.	Ocena endoskopowa wyglądu śluzówki	Normalny lub choroba nieaktywna	Łagodny (rumień, zatarty zarys siatki naczyniowej, łagodna kruchość śluzówki)	Umiarkowany (znaczny rumień, niewidoczny zarys siatki naczyniowej, kruchość w śluzówce, nadżerki)	Ciężki (samoistne krwawienia, owrzodzenie)
4.	Całkowita ocena stanu i objawów chorego przez lekarza	Prawidłowa, brak objawów (punktacja dla zmiennych 1-3 wynosi 0)	Łagodna (punktacja dla zmiennych: 1-3 najczęściej przyjmuje wartość 0 lub 1)	Umiarkowany (punktacja dla zmiennych: 1-3 najczęściej przyjmuje wartość 1 lub 2)	Ciężki (punktacja dla zmiennych: 1-3 najczęściej przyjmuje wartość 2 lub 3)

Zakres punktowy określający stopień nasilenia WZJG w skali Mayo nie został w pełni ustalony.

W zależności od źródła podaje się następujący podział:

- ⊗ postać łagodna – 1-4 pkt lub 3-5 pkt;
- ⊗ postać umiarkowana – 5-8 pkt lub 6-10 pkt;
- ⊗ postać ciężka – 9-12 pkt lub 11-12 pkt [51, 54].

W przypadku częściowej skali Mayo, która nie uwzględnia oceny endoskopowej, zakres punktacji pomniejszony jest o 3 punkty w porównaniu z pełną skalą Mayo.

Należy zaznaczyć, że w większości badań klinicznych (np. dla wedolizumabu) nasilenie WZJG od umiarkowanego do ciężkiego definiuje się jako wynik w skali Mayo od 6 do 12 [16]. Jest to zatem skala zwalidowana i powszechnie stosowana w badaniach klinicznych oraz praktyce klinicznej, co potwierdzają kryteria włączenia do obecnego programu lekowego (Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)).

Do oceny histologicznego wygojenia błony śluzowej wykorzystuje się indeks Geboesa przyjmujący wartość 0 lub 1. W 2000 roku Geboes opracował indeks oceny histologicznej składający się z 6 parametrów klasyfikacji: 0 – zmian strukturalnych (architektonicznych), 1 – przewlekłego nacieku zapalnego, 2 – eozynofilii (2A) i neutrofilii (2B) w blaszce właściwej, 3 – neutrofilii w nabłonku, 4 – zniszczenie krypt, 5 – nadżerek lub owrzodzeń. Indeks Geboesa został uwierzytelniony i sprawdzony pod względem odtwarzalności.

Szczegółowy indeks przedstawiono poniżej [20].

Tabela
Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG

7.

Stopień	Indeks
Stopień 0.	Strukturalne (architektoniczne) zmiany
0,0	Bez odchyłeń
0,1	Łagodne odchylenia
0,2	Łagodne lub umiarkowane rozproszone lub wielogniskowe odchylenia
0,3	Poważne rozproszone lub wielogniskowe odchylenia
Stopień 1,	Przewlekły naciek zapalny
1,0	Bez nacieku
1,1	Łagodny, ale niedwuznaczny naciek
1,2	Umiarkowany naciek
1,3	Wyraźny naciek
Stopień 2,	Neutrofile i eozynofile w blaszce właściwej
2A	Eozynofile

Stopień	Indeks
2A,0	Bez zwiększonej ilości
2A,1	Łagodny, ale niedwuznaczny zwiększenie
2A,2	Umiarkowane zwiększenie
2A,3	Wyraźne zwiększenie
2B	Neutrofile
2B,0	Bez zwiększonej ilości
2B,1	Łagodne, ale niedwuznaczne zwiększenie
2B,2	Umiarkowane zwiększenie
2B,3	Wyraźne zwiększenie
Stopień 3,	Neutrofile w nabłonku
3,0	Nieobecne
3,1	<5% krypt jelitowych zajętych
3,2	<50% krypt jelitowych zajętych
3,3	>50% krypt jelitowych zajętych
Stopień 4,	Zniszczenie krypt
4,0	Nieobecne
4,1	Prawdopodobne – miejscowe zwiększenie neutrofilii w częściach krypt
4,2	Prawdopodobne – wyraźne osłabienie
4,3	Niedwuznaczne zniszczenie krypt jelitowych
Stopień 5,	Nadżerki lub owrzodzenia
5,0	Bez nadżerki, owrzodzenia, lub ziarniny
5,1	Gojący się nabłonek + przylegający stan zapalny
5,2	Prawdopodobnie nadżerka – ogniskowo obdarta
5,3	Niedwuznaczna nadżerka
5,4	Owrzodzenie lub ziarnina

6.5. Rokowanie i czynniki rokownicze

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest obecnie chorobą nieuleczalną, a zatem rokowanie co do wyleczenia jest niepomyślne [39]. Leczenie WZJG ma charakter przewlekły i w dużej mierze polega na zapobieganiu rzutom choroby oraz na łagodzeniu przebiegu zaostrzeń oraz chemoprewencji powikłań nowotworowych i niedoborów pokarmowych, mikroelementów (np. żelaza) i witamin (np. kwasu foliowego). Poza pierwszym rokiem trwania choroby około 90% chorych jest całkowicie zdolnych do pracy [27, 39, 53].

Rzadkim (występującym u około 0,5% chorych), odległym skutkiem chorób zapalnych jelit jest rak jelita grubego. Do czynników zwiększających ryzyko jego wystąpienia należą długi czas choroby oraz zajęcie znacznej części jelita [27, 39].

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej [39].

6.6. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i monitorowanie oraz powikłania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających od kilku tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów – można do nich zaliczyć: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (szczególnie niesteroidowe leki przeciwzapalne), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami. Największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii. Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę (*pancolitis*) [39].

Wśród najważniejszych objawów choroby wymienia się biegunkę, często o charakterze krwistym. Stolec może być oddawany często, ale w małej objętości, co jest wynikiem zmian zapalnych w odbytnicy. Do często występujących objawów zalicza się także ból brzucha (zazwyczaj w lewym dolnym kwadrancie brzucha) lub w odbytnicy, gorączkę, osłabienie oraz spadek masy ciała. Jeśli w przebiegu choroby zajęta jest jedynie odbytnica, może pojawić się tylko krwista biegunka z towarzyszącym niekiedy silnym parciem, bólem oraz nietrzymaniem stolca [27, 39].

Do powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną, występującą u ok. 13% chorych, ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), rak jelita grubego (u ok. 2% chorych po 10 latach trwania WZJG i u 8% chorych po 20 latach). Do innych powikłań jelitowych należą: perforacja okrężnicy, krwotok z jelita grubego, zwężenia jelita, przetoki, ropnie i szczeliny [39]. Ponadto w chorobach zapalnych jelit często występują objawy pozajelitowe dotyczące skóry, stawów oraz oczu. Dodatkowo towarzyszyć im mogą rzadkie choroby autoimmunologiczne (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, stwardniające zapalenie dróg żółciowych) [27].

Monitorowanie chorych na WZJG polega m.in. na przeprowadzaniu badań rutynowych (morfologia krwi obwodowej, OB, CRP, stężenia elektrolitów i frakcji białkowych). Ponadto przeprowadza się okresowe oznaczenia aktywności fosfatazy zasadowej, γ -glutamylotranspeptydazy i stężenia bilirubiny w surowicy w celu wczesnego wykrycia

powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych. Ponadto po 8-10 latach trwania choroby należy w fazie remisji wykonać kolonoskopię z pobraniem wycinków i badaniem histologicznym. U chorych z zajęciem całej okrężnicy należy od tej pory regularnie powtarzać kontrolne kolonoskopie co 2 lata, a po 20 latach trwania choroby – co rok. W przypadku choroby ograniczonej do lewej połowy okrężnicy regularne kontrole konieczne są po upływie 15 lat od początku choroby. W przypadku zapalenia ograniczonego do odbytnicy nie ma potrzeby wykonywania kolonoskopii jako badania kontrolnego [39].

6.7. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

WZJG występuje na całym świecie, przy czym znacznie częściej w rozwiniętych krajach Europy oraz Ameryki Północnej [39]. Zapadalność w Europie wynosi ok. 10/100 000 mieszkańców/rok [39].

Nie odnaleziono jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych na WZJG w Polsce. Szacuje się, że zapadalność na WZJG w Polsce wynosi 700 przypadków rocznie, a liczba chorych to około 30 000 do 40 000 [27]. Zdecydowana większość, tj. około 80-90% rzutów choroby ma nasilenie łagodne do umiarkowanego [39], natomiast około 46% rzutów choroby jest klasyfikowana jako umiarkowane do ciężkich [22]. Autorzy 10-letniego badania, przeprowadzonego w Norwegii na noworozpoznanych chorych na WZJG, odnotowali, że w ciągu ostatnich 5 lat okresu obserwacji połowa chorych (48%) była wolna od nawrotu choroby [38].

Biorąc pod uwagę analizowane wskazanie wedolizumabu przyjęto, że najbardziej wiarygodne oszacowanie populacji docelowej chorych jest możliwe do uzyskania na podstawie szacunku liczebności chorych leczonych w obecnym programie lekowym dla WZJG. Populację chorych na WZJG, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego wyznaczono na podstawie okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 roku¹⁰ [30]. Liczbę chorych na WZJG, którzy mogliby zostać poddani leczeniu wedolizumabem oszacowano na podstawie liczby chorych leczonych w 2015 roku w ramach programu lekowego: *Indukcja Remisji Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*. W oszacowaniu nie wzięto pod uwagę chorych leczonych

¹⁰ dostępne są obecnie także dane za IV kwartał 2016 r., jednakże z powodu odmiennego sposobu ich prezentacji (w stosunku do poprzednich sprawozdań) nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie liczebności populacji docelowej

w placówkach/oddziałach pediatrycznych. W związku z tym liczebność dorosłych chorych leczonych w ramach programu lekowego w 2015 roku wynosi 284.

Przyjęto, że po leczeniu w obecnym programie lekowym u wszystkich chorych nastąpi niepowodzenie leczenia. W związku z powyższym, roczna liczebność populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa jest równa liczebności populacji zakwalifikowanej w trakcie całego roku do terapii inhibitorem TNF-alfa w ramach obecnego programu lekowego.

Oznacza to, że liczebność całej populacji docelowej wynosi łącznie 568 chorych (284 chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa i 284 chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa). Należy jednak mieć na uwadze, że liczba chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego będzie niższa niż liczba chorych kwalifikujących się do indukcji. Ponadto należy zauważyć, że w sytuacji refundacji wedolizumabu w pełnej wnioskowanej populacji, w pierwszym roku potencjalnie wszyscy chorzy z niepowodzeniem terapii inhibitorem TNF-alfa będą mogli zostać zakwalifikowani do leczenia WED, natomiast w kolejnych latach będzie to niższy odsetek, gdyż chorzy leczeni wedolizumabem jako pierwszym lekiem biologicznym, u których nastąpiło niepowodzenie tego leczenia, nie będą już poddawani terapii tym samym lekiem po raz kolejny.

Szczegółowe obliczenia liczebności populacji docelowej, uwzględniające chorych leczonych w Polsce w ramach badania *GEMINI LTS*, niniejszego raportu znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

Niemal połowa chorych w czasie zaostrzeń choroby sygnalizuje następujące ograniczenia w funkcjonowaniu: nieustanne odczuwanie intensywnego stresu, ciągły niepokój, utrata dobrego samopoczucia lub depresja. Jakość życia chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit jest niższa niż u populacji ogólnej. Największe obawy tych chorych dotyczą rozwoju raka lub konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub stomii. Ponadto obawy chorych dotyczą ograniczonego dostępu do opieki specjalistycznej, jakości opieki zdrowotnej oraz dostępu do leczenia refundowanego [5].

W Polsce 35% kobiet oraz 42% mężczyzn chorych na WZJG i ChLC kończy aktywność zawodową przed osiągnięciem wieku emerytalnego. Istotnym czynnikiem, który determinował sytuację zawodową chorych, był czas trwania zaostrzeń choroby [5].

6.8. Aktualne postępowanie medyczne

Zalecenia dotyczące leczenia chorych na WZJG z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów (najczęściej utożsamianym z nasileniem choroby od umiarkowanego do ciężkiego) zostały przedstawione w poniższych podrozdziałach, na podstawie polskich i zagranicznych wytycznych i rekomendacji.

6.8.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia WZJG. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów zagranicznych opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty opracowane przez polskich ekspertów. Dokumenty te opisują aktualne standardy leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Poszukiwano wytycznych nie starszych niż opublikowane w 2013 roku, aby przedstawić możliwie najbardziej aktualne zalecenia w postępowaniu w WZJG.

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ¹¹	Rok wydania	Cel
ECCO 2017	2017 [55]	Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
FNCCG 2016	2016 [63]	Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
NICE 2016	2016 [59]	Indukcja remisji u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego
TORONTO 2015	2015 [68]	Ambulatoryjne leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
SBC 2015	2015 [67]	Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
WGO 2015	2015 [69]	Postępowanie w chorobach zapalnych jelit

¹¹ang. *European Crohn's and Colitis Organisation* – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego; ang. *French national consensus clinical guidelines or the management of ulcerative colitis* – francuskie wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oparte na konsensusie; ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; ang. *Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group* – konsensus wypracowany przez kanadyjskie środowisko gastroenterologiczne; ang. *Sociedade Brasileira de Coloproctologia* – brazylijskie stowarzyszenie koloproktologiczne; ang. *World Gastroenterology Organisation* – światowa organizacja gastroenerologiczna; hiszp. *Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa* – hiszpańska grupa robocza ds. leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

NICE 2013	2013 [60]	Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
GETECCU 2013	2013 [54]	Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
WGR 2013, WGR 2015	2013, 2015 [51, 52]	Postępowanie z chorymi na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

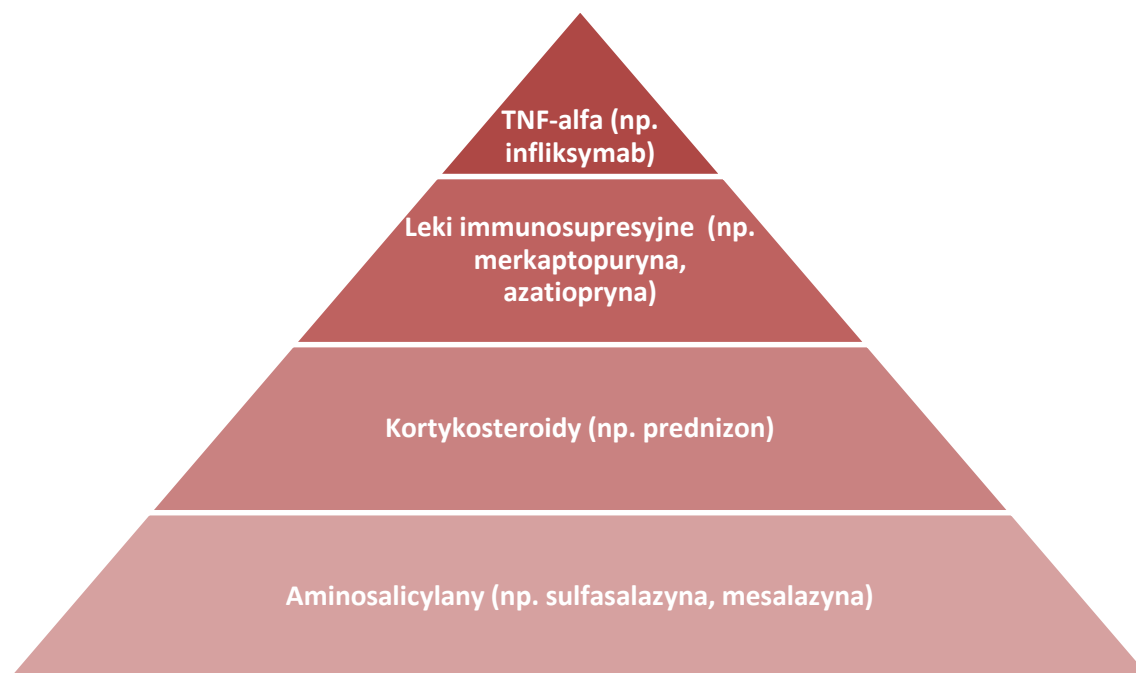
Według wszystkich odnalezionych wytycznych rodzaj terapii powinien zostać dostosowywany do aktywności choroby, ciężkości nasilenia objawów (łagodne, umiarkowane lub ciężkie nasilenie choroby) oraz zasięgu zmian zapalnych. Nadrzędnym celem leczenia WZJG jest uzyskanie u chorego potwierdzonego endoskopowo **stanu tzw. głębokiej remisji klinicznej, najlepiej bez podawania kortykosteroidów.**

Do leków pierwszego wyboru (leczenie standardowe) w terapii wszystkich postaci WZJG zalicza się kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA, np. mesalazyna lub sulfasalazyna) w postaci doodbytniczej i/lub doustnej (nasilenie łagodne i umiarkowane choroby), a także kortykosteroidy (np. prednizon lub prednizolon) o działaniu miejscowym lub układowym oraz leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) w przypadku nasilenia umiarkowanego do ciężkiego. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów nie jest zalecane. Produkty lecznicze stosowane w terapii standardowej znajdują się w wykazie leków refundowanych i są finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Dotychczasowa hierarchia intensyfikacji **leczenia farmakologicznego** chorych na WZJG została przedstawiona poniżej [6].

Rysunek Hierarchia intensyfikacji leczenia farmakologicznego chorych na WZJG

2.



Zgodnie z definicjami zamieszczonymi w polskich wytycznych, steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej, mimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce do 0,75 mg/kg m.c. (masy ciała) w przeliczeniu na prednizolon, natomiast steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów. Oporność na leczenie immunosupresyjne natomiast oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości, mimo stosowania leczenia immunosupresyjnego w odpowiednich dawkach przez co najmniej 3 miesiące (azatiopryna w dawce 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę) [51].

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe zaleca się rozważenie terapii z udziałem leków biologicznych takich jak infliksymab (INF) lub cyklosporyny (CsA) (leku immunosupresyjnego). Ze względu na brak wystarczających dowodów skuteczności klinicznej nie zaleca się leczenia WZJG metotreksatem w celu indukcji remisji lub w ramach leczenia podtrzymującego. Wśród inhibitorów TNF-alfa stosuje się dotychczas infliksymab, adalimumab (ADA) oraz golimumab (GOL), z których tylko infliksymab jest w Polsce finansowany ze środków publicznych (jedynie w indukcji remisji). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi (ECCO 2017, FNCCG 2016, NICE 2016, TORONTO 2015, WGR 2015 oraz WGO 2015), które uwzględniają postępy farmakoterapii, **wedolizumab** rekomenduje się w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie standardowe lub nie tolerują leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W przypadku

niepowodzenia terapii inhibitorem TNF-alfa możliwa jest także zamiana na inny inhibitor TNF-alfa.

W leczeniu podtrzymującym zaleca się podanie tych samych leków, które skutecznie zastosowano w celu wywołania remisji klinicznej. Jednak jak wcześniej wspomniano, jednym z głównych celów terapeutycznych w WZJG jest uzyskanie remisji bez konieczności przyjmowania steroidów. Steroidy są lekami stosowanymi tylko do indukcji remisji i ich dawki powinny być sukcesywnie redukowane [53].

Leczenie chirurgiczne zarezerwowane jest dla przypadków ostrego ciężkiego rzutu choroby, lecz każdorazowo w pierwszej kolejności zaleca się zastosowanie leczenia farmakologicznego.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis wytycznych dotyczących leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, z niepowodzeniem leczenia standardowego oraz > 6 punktów z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa. Poziomy dowodów odnoszące się do poszczególnych wytycznych przedstawiono w załączniku 11.1

Tabela **8.**
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
ECCO 2017	Takrolimus	U chorych nieodpowiadających na leczenie dożylnymi steroidami, należy rozważyć zastosowanie takrolimusu (poziom dowodu 2).	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepień wątroby, nerki lub serca; ⊗ leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego, opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi. 	<p>Wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stan po przeszczepieniu narządu unaczynionego bądź szpiku; ⊗ wskazania pozarejestrycyjne: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; ⊗ miastenia; ⊗ idiopatyczny zespół nerczycowy, w przypadku nietolerancji CsA lub oporności na CsA; ⊗ toczniowe zapalenie nerek, w przypadku nietolerancji CsA lub oporności na CsA. <p>Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>
NICE 2013 NICE 2016		Indukcja remisji: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w terapii skojarzonej z prednizolonem, gdy sam prednizolon nie wywoływał wystarczającej odpowiedzi klinicznej po 2-4 tyg. (tygodniach) u chorych na WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (w tym przypadku zastosowanie pozarejestrycyjne – odpowiedzialny za podjęcie decyzji lekarz, kierując się specjalistycznymi wytycznymi, może rozpocząć terapię lekiem po uzyskaniu udokumentowanej świadomej zgody chorego). 		
WGO 2015		Zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (w tym takrolimusu) powinno być ograniczone do wyjątkowych sytuacji, np. w przypadku chorych na WZJG, u których zawiodły inne sprawdzone metody leczenia. Należy zaprzestać stosowania inhibitorów kalcyneuryny w ciągu 6 mies. w celu ograniczenia nefrotoksyczności.		
GETECCU 2013		Indukcja remisji u chorych na WZJG o nasileniu ciężkim, gdy stwierdzono steroidooporność, przy czym jakość dowodów jest ograniczona (dowody niskiej jakości, słaba rekomendacja). Niezalecany w ramach leczenia podtrzymującego u chorych, u których osiągnięto stan remisji klinicznej po podaniu takrolimusu (dowody bardzo niskiej jakości, silna rekomendacja).		
WGR 2013		W ciężkim rzucie WZJG w przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3-4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową INF lub CsA (w wyjątkowych przypadkach takrolimusem)		
ECCO 2017		Metotreksat		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		dowodu 2).		
GETECCU 2013		<p>Metotreksat nie jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w indukcji remisji u chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym, u których stwierdzono steroidozależność (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości); ⊗ w leczeniu podtrzymującym u chorych na WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, u których stwierdzono steroidozależność lub steroidooporność (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości). 		
TORONTO 2015		<p>Metotreksat <u>nie jest</u> zalecany u chorych na WZJG:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w indukcji remisji (silna rekomendacja, niska jakość dowodów); ⊗ w leczeniu podtrzymującym (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p>Metotreksat rekomenduje się w terapii skojarzonej z inhibitorami TNF-alfa w indukcji remisji, u chorych na WZJG (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów).</p>	<p>Metotreksat wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych; ⊗ ChLC o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych chorych, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; ⊗ nowotwory złośliwe; ⊗ wskazania pozarejestrycyjne: <ul style="list-style-type: none"> • choroby autoimmunizacyjne i inne niż określone w ChPL; • sarkoidoza; • ziarniniakowe choroby płuc, w przypadkach innych niż określone w ChPL.
WGO 2015		<p>Metotreksat stosowany u chorych na WZJG jest przedmiotem dyskusji. W niedawno przeprowadzonym we Francji badaniu <i>METEOR</i> uzyskano negatywne wyniki, jednakże do badania włączono grupę z nieaktywną chorobą, a niektóre wyniki sugerowały pozytywne rezultaty terapii. W związku z tym, zastosowanie metotreksatu można uznać za opłacalną opcję, w przypadku niewielkiej liczby lub braku innych opcji leczenia.</p> <p>Metotreksat może być stosowany jednocześnie z terapią biologiczną w celu zwiększenia efektywności i zmniejszenia prawdopodobieństwa powstawania przeciwciał. Nie należy stosować metotreksatu w monoterapii w celu indukcji remisji u chorych na WZJG.</p> <p>Brakuje dowodów świadczących o słuszności zastąpienia metotretksatem azatiopryny stosowanej u chorych steroidozależnych, w przypadkach braku dostępności lub braku tolerancji na azatioprynę.</p>		
ECCO 2017	Infliksymab	U chorych nieodpowiadających na leczenie dożylnymi steroidami,		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>należy rozważyć zastosowanie infliksymabu (poziom dowodu 1). Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG powinni być leczeni infliksymabem w skojarzeniu z tiopuryną (poziom dowodu 2). Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa (poziom dowodu 1), w skojarzeniu z tiopuryną przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodu 2).</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie infliksymabem, należy kontynuować to leczenie +/-tiopuryny (poziom dowodu 2)</p>	<p>w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ WZJG; ⊗ ChLC; ⊗ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. 	<p>Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</p>
NICE 2016		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie standardowe (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub azatiopryna) było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia (konieczność leczenia chirurgicznego). Rozważyć zakończenie u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, umożliwić wznowienie w przypadku nawrotu choroby. ⊗ Indukcja remisji u chorych hospitalizowanych z powodu wystąpienia ciężkiego rzutu WZJG, u których leczenie CsA jest klinicznie niewłaściwe lub przeciwwskazane – chorzy niespełniający tych kryteriów mogą być leczeni jedynie w ramach badań klinicznych. 		
SBC 2015		<p>Chorzy na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ oporni na leczenie standardowe (A); ⊗ w skojarzeniu z azatiopryną lub w monoterapii u chorych opornych na leczenie salicylanami, kortykosteroidami oraz lekami immunosupresyjnymi; ⊗ w ciężkim rzucie WZJG jako terapia ratunkowa w przypadku nieskuteczności terapii kortykosteroidami podawanymi pozajelitowo (B). 		
WGO 2015		<p>Terapia ratunkowa chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, opornych na kortykosteroidy.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>Chorzy na WZJG (postać rozległa) o ciężkim nasileniu.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie infliksymabu u chorych na ostre WZJG o ciężkim nasileniu lub u chorych na WZJG o nasileniu ciężkim do umiarkowanego steroidoopornych lub steroidozależnych.</p> <p>Działanie infliksymabu i.v. utrzymuje się około 8 tyg. Regularnie zaplanowane dawkowanie skutkuje wyższym wskaźnikiem remisji niż terapia doraźna. Przy braku optymalnej odpowiedzi, dawka może być zwiększona od 5 mg/kg do 10mg/kg lub przedział dawkowania może być zmniejszony. Inne korekty dawkowania mogą być dostosowane do stężenia leku.</p> <p>Skuteczność terapii skojarzonej z tiopurynami została potwierdzona w badaniach Sonic i Success. Brakuje dowodów potwierdzających skuteczność leczenia skojarzonego z metotreksatem u chorych na WZJG.</p> <p>Leczenie infliksymabem zmniejsza ryzyko hospitalizacji i operacji u chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit, co znacznie redukuje koszty związane z chorobą</p> <p>Terapia z zastosowaniem infliksymabu znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych w porównaniu z placebo.</p>		
WGR 2013		<ul style="list-style-type: none"> ⊕ W przypadku braku remisji klinicznej u chorych stosujących leki steroidowe i tiopuryny (azatioprynę lub 6-merkaptopurynę) oraz u chorych, którzy nie tolerują leczenia immunosupresyjnego lub u których jest ono przeciwwskazane, powinno się rozważyć terapię infliksymabem (dożylnie w trzech dawkach indukcyjnych 5-10 mg/kg m.c. w tyg. 0., 2. i 6). W przypadku odpowiedzi na leczenie terapię kontynuuje się wlewami leku co 8 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego. ⊕ W ciężkim rzucie WZJG w przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3-4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową infliksymabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/ kg m.c.) lub CsA (2 mg/kg m.c. dożylnie przez 4-7 dni) (poziom poparcia A – 86%, poziom poparcia B – 14%). Nie ma jednoznacznych danych wykazujących ewidentną przewagę INF czy CsA. Skuteczność obu leków wydaje się zbliżona. Profil działań niepożądanych jest inny (INF powoduje głównie powikłania 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
GETECCU 2013		<p>infekcyjne; CsA – nadciśnienie tętnicze, parestezje, drżenie kończyn, bóle głowy, zakażenia oportunistyczne), ale częstość ich występowania podobna. Przewagą INF jest prostszy sposób dawkowania (pojedyncza dawka vs kilkudniowa terapia). Zwraca się uwagę na istotny fakt większego doświadczenia gastroenterologów ze stosowaniem INF, wynikającego z powszechności leczenia inhibitorami TNF-alfa w ChLC. Lepsza znajomość profilu działania infliksymabu może mieć więc przełożenie na skuteczniejsze zapobieganie ewentualnym działaniom niepożądanym i ich leczenie w przypadku INF w porównaniu z tymi, które mogą wystąpić podczas leczenia CsA. Po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej w ramach leczenia podtrzymującego stosuje się tiopuryny jako leki pierwszego wyboru. U chorych leczonych INF należy rozważyć leczenie podtrzymujące w postaci INF w skojarzeniu z tiopurynami bądź w monoterapii (poziom porarcia A – 100%).</p>		
		<p>W indukcji remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych na czynne WZJG o nasileniu ciężkim, u których stwierdzono steroidooporność; podawany w dawce 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6 (dowody umiarkowanej jakości, silna rekomendacja); ⊗ u chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym, u których stwierdzono steroidozależność lub steroidooporność; podawany w dawce 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6 (dowody wysokiej jakości, silna rekomendacja). <p>W leczeniu podtrzymującym remisję</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rekomendowany u chorych na aktywne WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, ze stwierdzoną steroidozależnością lub steroidoopornością, u których uzyskano odpowiedź lub remisję z zastosowaniem INF w fazie indukcji (zalecana dawka to 5 mg/kg, podanie co 5 tyg.) (dowody wysokiej jakości, silna rekomendacja); ⊗ zalecany w leczeniu chorych na czynne WZJG o nasileniu ciężkim, u których uzyskano remisję z zastosowaniem INF w fazie indukcji (dowody niskiej jakości, słaba rekomendacja). 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
NICE 2016	Adalimumab	Leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których terapia standardowa obejmująca kortykosteroidy i merkaptopurynę lub azatioprynę było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia (konieczność leczenia chirurgicznego). Rozważyć zakończenie u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, umożliwić wznowienie w przypadku nawrotu choroby.	<p>Adalimumab wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ umiarkowane do ciężkiego czynne WZJG u dorosłych chorych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie standardowe, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę lub azatioprynę lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych; ⊗ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; ⊗ łuszczycę zwyczajną (plackowatą) u dzieci i młodzieży; ⊗ ChLC u dzieci i młodzieży. 	<p>Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>
WGO 2015		Terapia ratunkowa chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Należy rozważyć zastosowanie adalimumabu u chorych na ostre WZJG o ciężkim nasileniu lub u chorych na WZJG o nasileniu ciężkim do umiarkowanego steroidoopornych lub steroidozależnych.		
SBC 2015		Opcja w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, opornych na leczenie standardowe (A).		
GETECCU 2013		Opcja w leczeniu chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym, u których stwierdzono steroidozależność lub steroidooporność lub brak odpowiedzi na leczenie immunomodulujące (dowody umiarkowanej jakości, słaba rekomendacja).		
WGR 2013		Istnieje coraz więcej dowodów na skuteczność ADA u chorych na aktywną postać WZJG nieskutecznie leczonych steroidami i lekami immunosupresyjnymi. ADA stosuje się w iniekcjach s.c. (ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnym) w dawce 160 mg w tyg. 0., 80 mg w tyg. 2. i następnie w dawce 40 mg co 2 tyg.		
NICE 2016	Golimumab	Opcja w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie standardowe (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub azatiopryna) było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane, pod warunkiem obniżenia ceny. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia	<p>Golimumab, wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ umiarkowaną lub ciężką czynną postać WZJG u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na 	<p>Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		(konieczność leczenia chirurgicznego). Rozważyć zakończenie u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, umożliwić wznowienie w przypadku nawrotu choroby.	leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami, 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub którzy źle tolerowali leczenie lub u których wystąpiły przeciwwskazania do tego leczenia.	
WGO 2015		Terapia ratunkowa chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.		
WGR 2015		W leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, którzy nie tolerują lub wykazują oporność na leczenie standardowe; Zalecana dawka to 200 mg s.c., w kolejnym tygodniu 100 mg, a następnie zależnie od masy ciała 50 mg (m.c. < 80kg) lub 100 mg (m.c. > 80kg). <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy ocenić odpowiedź kliniczną na leczenie po otrzymaniu przez chorego 4 dawek leku; ⊗ leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji. 		
ECCO 2017	Inhibitory TNF-alfa	Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa w skojarzeniu z tiopuryną (poziom dowodu 1). W przypadku niepowodzenia leczenia zaleca się podanie innego inhibitora TNF-alfa (poziom dowodu 4)	Jak w przypadku infliksymabu, adalimumabu oraz golimumabu.	
FNCCG 2016		U chorych na WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką w przypadku nietolerancji kortykosteroidów oraz w przypadku oporności na kortykosteroidy. U chorych na WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką w przypadku braku odpowiedzi na azatioprynę. U chorych na WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką w przypadku niewłaściwej odpowiedzi na inhibitor TNF-alfa możliwa jest zmiana na inny inhibitor TNF-alfa. Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa (poziom dowodu 1), w skojarzeniu z tiopuryną przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodu 2). U chorych odpowiadających na leczenie inhibitorami TNF-alfa należy kontynuować tę terapię +/- tiopuryny.		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
SBC 2015		U chorych z zapaleniem w obrębie odbytnicy, postacią lewostronną WZJG lub z łagodną-umiarkowaną postacią WZJG obejmującą całe jelito, którzy są oporni na leczenie aminosalicylanami i lekami immunomodulującymi, zaleca się podanie leków biologicznych w skojarzeniu z azatiopryną lub w monoterapii (B).		
TORONTO 2015		<p>W indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy na WZJG, u których wystąpił brak odpowiedzi na leczenie tiopurynami lub kortykosteroidami (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości); ⊗ zalecana jest terapia skojarzona z tiopurynami (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów) lub metotreksatem (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów); ⊗ należy ocenić odpowiedź na leczenie po 8-12 tyg. od jego rozpoczęcia (silna rekomendacja, niska jakość dowodów); ⊗ leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji remisji (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów dla INF oraz ADA, wysoka jakość dowodów dla golimumabu); ⊗ dopuszcza się optymalizację dawki, jeśli efekty leczenia indukcyjnego nie są odpowiednie lub nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego remisję (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów); ⊗ chorzy na WZJG, u których wystąpiła steroidozależność (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p>Chorzy z wtórnym brakiem odpowiedzi na inhibitor TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>		
WGO 2015		<p>Chorzy na WZJG (postać rozległa) o umiarkowanym nasileniu – inhibitory TNF-alfa w monoterapii.</p> <p>Chorzy na dystalne WZJG, steroidooporni lub steroidozależni – inhibitory TNF-alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z azatiopryną/6-merkaptopuryną.</p> <p>Chorzy na rozległe WZJG uzależnieni lub oporni na kortykosteroidy – inhibitory TNF-alfa w skojarzeniu z azatiopryną/6-merkaptopuryną.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
WGRK 2013		Należy rozważyć leczenie inhibitorami TNF-alfa po niepowodzeniu terapii azatiopryną		
		Brak remisji klinicznej u chorych stosujących leki steroidowe i tiopuryny (azatioprynę lub 6-merkaptopurynę) oraz u chorych, którzy nie tolerują leczenia immunosupresyjnego lub u których jest ono przeciwwskazane (poziom poparcia A – 100%)		
ECCO 2017	Wedolizumab	Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG powinni być leczeni wedolizumabem w skojarzeniu z tiopuryną (poziom dowodu 2). W przypadku niepowodzenia leczenia biologicznego zaleca się podanie wedolizumabu (poziom dowodu 2). Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni wedolizumabem (poziom dowodu 2).	Leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG lub ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa.	Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.
NICE 2016		Leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie standardowe/inhibitory TNF-alfa lub nie tolerują leczenia standardowego/inhibitorów TNF-alfa. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia lub konieczności leczenia operacyjnego). Rozważyć zakończenie u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, umożliwić wznowienie w przypadku nawrotu choroby.		
FNCCG 2016		U chorych na umiarkowaną lub ciężką postać WZJG w przypadku braku odpowiedzi na inhibitor TNF-alfa lub w przypadku nietolerancji inhibitora TNF-alfa. Możliwe jest także zastosowanie wedolizumabu w przypadku nietolerancji inhibitora TNF-alfa u chorych steroidoopornych.		
TORONTO 2015		W indukcji remisji u chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy przestali reagować na leczenie kortykosteroidami, tiopurynami lub inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Należy ocenić odpowiedź na leczenie po 8-14 tyg. od jego		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>rozpoczęcia. Leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Chorzy z pierwotnym brakiem odpowiedzi – opcja preferowana zamiast zmiany leczenia na inny inhibitor TNF-alfa silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Chorzy z wtórnym brakiem odpowiedzi na inhibitor TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>		
WGO 2015		<p>Chorzy na WZJG (postać rozległa) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, uzależnieni lub oporni na kortykosteroidy – wedolizumab w monoterapii.</p> <p>Chorzy na WZJG jako indukcja lub leczenie podtrzymujące w remisji (brak ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych).</p> <p>Należy rozważyć leczenie wedolizumabem po niepowodzeniu terapii azatiopryną oraz inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Terapia ratunkowa chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>		
WGR 2015		<p>Zalecany w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, w przypadku braku skuteczności lub braku tolerancji leczenia standardowe oraz/lub leczenia inhibitorami TNF-alfa.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy ocenić odpowiedź na leczenie po 10 tyg. od jego rozpoczęcia; ⊗ leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji remisji; ⊗ dopuszcza się zwiększenie częstości podawania w leku (co 4 tygodnie), w przypadku wystąpienia utraty skuteczności w fazie leczenia podtrzymującego. <p>W wyniku analizy dostępności oraz kosztu leczenia WED w Polsce zdaniem ekspertów lek powinien być stosowany u chorych z udokumentowanym niepowodzeniem leczenia lub nietolerancją zarówno leczenia standardowego, jak i inhibitorami-TNF-alfa.</p>		
ECCO 2017	Cyklosporyna	U chorych nieodpowiadających na leczenie dożylnymi steroidami, należy rozważyć zastosowanie cyklosporyny (poziom dowodu 1).	CsA wskazana jest m.in. w przypadkach:	⊗ we wszystkich zarejestrowanych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
NICE 2013 NICE 2016		Początkowe leczenie ciężkiej aktywnej postaci WZJG polega na podawaniu kortykosteroidów dożylnie (poziom dowodów 1) lub cyklosporyny dożylnie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem steroidami (poziom dowodów 2).	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zapobieganie odrzucania przeszczepu m.in. wątroby, serca, szpiku; ⊗ wskazania pozatransplantacyjne np. wywołanie remisji i leczenie podtrzymujące z umożliwieniem odstawienia terapii steroidami w takich chorobach jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, atopowe zapalenie skóry. 	<p>wskazaniach na dzień wydania decyzji;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskazania pozarejestrycyjne m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • choroby autoimmunizacyjne i inne niż określone w ChPL; • nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia.
		CsA w podaniu dożylnym zalecana jest w indukcji remisji u chorych na WZJG wymagających hospitalizacji z ciężkim rzutem choroby: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ gdy leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane; ⊗ w skojarzeniu z podawanymi dożylnie kortykosteroidami, gdy podanie samych kortykosteroidów przynosi niewielkie korzyści terapeutyczne lub nie przynosi poprawy w ciągu pierwszych 72 godzin od momentu podania lub gdy stan chorego pogarsza się, mimo stosowania kortykosteroidów. 		
SBC 2015	Zalecana w podaniu dożylnym w ciężkim rzucie WZJG jako terapia ratunkowa w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów podawanych pozajelitowo (B).			
WGO 2015	Chorzy na ostre WZJG o ciężkim nasileniu, oporni na kortykosteroidy. Należy zaprzestać stosowania inhibitorów kalcyneuryny w ciągu 6 mies. w celu ograniczenia nefrotoksyczności. Chorzy na rozległe WZJG o ciężkim nasileniu.			
GETECCU 2013	<u>Zalecana</u> w podaniu dożylnym w indukcji remisji u chorych na WZJG o nasileniu ciężkim, gdy stwierdzono u chorego steroidooporność (dowody o umiarkowanej jakości, silna rekomendacja). <u>Niezalecana</u> w ramach leczenia podtrzymującego u chorych, u których remisja choroby została osiągnięta z zastosowaniem CsA (dowody bardzo niskiej jakości, silna rekomendacja).			
WGR 2013	W ciężkim rzucie WZJG w przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3-4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową infliksymabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/ kg m.c.) lub CsA (2 mg/kg m.c. dożylnie przez 4-7 dni) (poziom poparcia A – 86%, poziom poparcia B – 14%). Nie ma jednoznacznych danych wykazujących ewidentną przewagę INF czy CsA. Skuteczność obu			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>leków wydaje się zbliżona. Profil działań niepożądanych jest inny (INF powoduje głównie powikłania infekcyjne; CsA – nadciśnienie tętnicze, parestezje, drżenie kończyn, bóle głowy, zakażenia oportunistyczne), ale częstość ich występowania podobna. Przewagą INF jest prostszy sposób dawkowania (pojedyncza dawka vs kilkudniowa terapia). Zwraca się uwagę na istotny fakt większego doświadczenia gastroenterologów ze stosowaniem INF, wynikającego z powszechności leczenia inhibitorami TNF-alfa w ChLC. Lepsza znajomość profilu działania INF może mieć więc przełożenie na skuteczniejsze zapobieganie ewentualnym działaniom niepożądanym i ich leczenie w przypadku infliksymabu w porównaniu z tymi, które mogą wystąpić podczas leczenia CsA.</p> <p>Po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej w ramach leczenia podtrzymującego stosuje się tiopuryny jako leki pierwszego wyboru lub podawaną doustnie CsA, w przypadku ich nieskuteczności lub występowania nietolerancji (poziom poparcia A – 100%)</p> <p>U tych chorych, u których skuteczna była terapia ratunkowa CsA, w 7 dniu zmienia się sposób jej podawania na doustny oraz kontynuuje terapię zmniejszającymi się dawkami podawanych doustnie steroidów, a następnie dołącza się azatioprynę w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. Po około 12 tyg. tak prowadzonej terapii odstawia się ostatecznie steroidy oraz CsA i stosuje się azatioprynę w monoterapii.</p>		
ECCO 2017	Leczenie chirurgiczne	<p>U chorych nieodpowiadających na leczenie dożylnymi steroidami, należy rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego. Kolektomia jest zalecana w przypadku niepowodzenia leczenia ratunkowego po 4-7 dniach (poziom dowodu 4).</p> <p>Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa (poziom dowodu 1), w skojarzeniu z tiopuryną przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodu 2)</p>	Nie dotyczy	W Polsce procedura kolektomii jest rozliczana w ramach grupy JGP ¹² F51 (kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit; 152 pkt NFZ).

¹² Jednorodne Grupy Pacjentów

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
		<p>lub wedolizumabem (poziom dowodu 2) bądź metotreksatem (poziom dowodu 2). W przypadku niepowodzenia leczenia zaleca się kolektomię (poziom dowodu 5).</p> <p>Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa (poziom dowodu 1), w skojarzeniu z tiopuryną przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodu 2) lub wedolizumabem (poziom dowodu 2). W przypadku niepowodzenia leczenia zaleca się kolektomię (poziom dowodu 5).</p>		
NICE 2013		<p>Leczenie chirurgiczne zalecane jest w indukcji remisji u chorych na WZJG wymagających hospitalizacji z ostrym ciężkim rzutem choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ gdy leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane; ⊗ w połączeniu z podawanymi dożylnie kortykosteroidami, gdy podanie samych kortykosteroidów przynosi niewielkie korzyści terapeutyczne lub nie przynosi poprawy w ciągu pierwszych 72 godzin od momentu podania lub gdy stan chorego pogarsza się, mimo stosowania kortykosteroidów. 		
SBC 2015		<p>U chorych z ciężkim rzutem WZJG w przypadku, braku skuteczności terapii ratunkowej INF lub CsA po 48-72 godzinach od rozpoczęcia leczenia lub w przypadku zdiagnozowania perforacji jelita.</p>		
GETECCU 2013		<p>Opcja u chorych steroidoopornych z ostrym ciężkim rzutem choroby, jednak w większości przypadków należy najpierw zastosować leczenie infliksymabem lub cyklosporyną. W niektórych przypadkach (perforacja, rozległy krwotok lub nawracające toksyczne rozdęcie okrężnicy, leczenie chirurgiczne jest konieczne. (dowody niskiej jakości; słaba rekomendacja).</p>		
WGO 2015		<p>25-30% chorych na WZJG może wymagać operacji, jeśli leczenie nie jest w pełni skuteczne lub w przypadku wystąpienia dysplazji.</p> <p>W przypadku ostrego ciężkiego WZJG niereagującego na kortykosteroidy i.v. lub w przypadku WZJG przewlekłej steroidooporności lub steroidozależnego WZJG należy rozważyć</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja		
WGR 2013		kolektomię.		
		<p>Leczenie chirurgiczne we WZJG jest ostateczną metodą terapeutyczną u chorych niereagujących na leczenie farmakologiczne oraz z ciężkimi powikłaniami choroby (takich jak perforacja, toksyczne rozdęcie okrężnicy, masywne krwawienie, stwierdzenie zmian przedrakowych lub raka jelita grubego) (poziom poparcia A – 100%).</p> <p>W przypadku ciężkiego rzutu WZJG, niezależnie od zasięgu zmian, leczenie chirurgiczne powinno być rozważane na każdym etapie podejmowania decyzji terapeutycznych. Leczenie operacyjne postaci o średnim nasileniu, niereagującej na leczenie farmakologiczne jest jednak kontrowersyjne.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi steroidooporność lub steroidozależność pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego i/lub ewentualnie inhibitorów TNF-alfa jest również wskazaniem do leczenia operacyjnego.</p>		

6.8.2. Rekomendacje dotyczące finansowania terapii w WZJG

6.8.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Łącznie odnaleziono 10 rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.

Lek	Organizacja ¹³	Rok wydania
Wedolizumab	CADTH	2015 [43]
	G-BA	2015 [70]
	HAS	2015 [56]
	HMMC	2015 [57]
	NCPE	2015 [58]
	NICE	2015 [61]
	PBAC	2014 [64], 2015 [65]
	PMAPC	2015 [62]
	SMC	2015 [66]

Dziewięć zagranicznych organizacji wydało rekomendacje dotyczące finansowania wedolizumabu w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z niepowodzeniem leczenia standardowego.

Sześć organizacji (CADTH, HMMC, NICE, PBAC, PMAPC, SMC) wskazywało na **zasadność finansowania wedolizumabu w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego** o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie standardowe lub inhibitorami TNF-alfa albo nie tolerują takiego leczenia. Rekomendacja HAS 2015 zalecała finansowanie u chorych, u których oprócz niepowodzenia leczenia standardowego odnotowano także niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa,

¹³ ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych; niem. *Gemeinsamer Bundesausschuss* – niemiecki Wspólny Komitet Federalny; fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; ang. *Hertfordshire Medicines Management Committee* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia; ang. *Pan Mersey Area Prescribing Committee* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia; ang. *National Centre for Pharmacoeconomics* – irlandzka agencja oceny technologii medycznych; ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych; ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków

nietolerancję lub przeciwwskazania do tego leczenia. Dwie organizacje wydały rekomendacje negatywne (ponadto rekomendację negatywną wydała PBAC, lecz w kolejnym dokumencie zmieniła ją na pozytywną). Rekomendacje wydano na podstawie badania *GEMINI I*, w którym stopień nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego był równoznaczny z wynikiem w skali Mayo od 6 do 12 punktów.

W uzasadnieniu pozytywnych rekomendacji podkreślano potrzebę bezpiecznej terapii alternatywnej dla obecnych opcji terapeutycznych. Wskazywano na udokumentowaną skuteczność wedolizumabu oraz innowacyjność tej terapii. Przyczynami odrzucenia wniosku o finansowanie wedolizumabu w leczeniu chorych na WZJG była jego nieopłacalność lub niewystarczająca siła dowodów dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

9.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Wedolizumab	CADTH 2015	Pozytywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, po spełnieniu warunków dotyczących ceny i zasad podawania leku	<p>WED jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie albo nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa, w przypadku, gdy spełnione zostanie kryterium kliniczne</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie WED powinno zostać przerwane, jeśli w ciągu 6 tyg. nie zostanie osiągnięta odpowiedź kliniczna na leczenie tj. zmniejszenie punktacji w częściowej skali Mayo o $\geq 25\%$ wartości wyjściowej oraz zmniejszenie łącznej oceny o ≥ 2 punkty, z jednoczesnym zmniejszeniem o więcej niż 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytu lub oceną tego parametru przyjmującą wartości 0 lub 1) oraz spełniony warunek; obniżenie ceny leku w celu poprawienia efektywności kosztowej WED do poziomu akceptowalnego w programie finansowania leku. <p>W randomizowanym badaniu klinicznym (RCT, ang. <i>randomized controlled trial</i>) <i>GEMINI 1</i>, w którym brali udział jedynie chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego lub leczenia infliksymabem, wykazano większą skuteczność leczenia WED w porównaniu z placebo (PLC) dla odpowiedzi klinicznej na leczenie po 6 tyg. (indukcja) oraz remisji klinicznej po 52 tyg. (leczenie podtrzymujące). Wśród leczonych WED u większego odsetka chorych zaobserwowano wygojenie się błony śluzowej oraz poprawę jakości życia.</p> <p>W dwóch porównaniach pośrednich wykazano porównywalną skuteczność WED z golimumabem, infliksymabem oraz adalimumabem w indukcji odpowiedzi klinicznej.</p>
	G-BA 2015	Negatywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	<p>Brak udowodnionych dodatkowych korzyści w analizowanych podgrupach w porównaniu z komparatorami.</p> <p>W przypadku obu tych grup pacjentów nie istnieją bezpośrednie badania porównawcze z właściwym leczeniem porównawczym (inhibitory TNF-alfa). Przedstawione przez podmiot odpowiedzialny skorygowane porównanie pośrednie (z adalimumabem) nie nadaje się do stwierdzenia dodatkowych korzyści. Modele badawcze oraz wynikające z nich badane populacje w badaniach uwzględnionych przez podmiot odpowiedzialny w skorygowanym porównaniu pośrednim nie są wystarczająco podobne.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	HAS 2015	Pozytywna warunkowa / negatywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, pod warunkiem uprzedniego podjęcia próby leczenia inhibitorami TNF-alfa	<p>Z powodu niewystarczających rzeczywistych korzyści WED (wskazano brak bezpośredniego porównania pomiędzy WED a inhibitorami TNF-alfa) nie zaleca się jego finansowania w leczeniu chorych na czynne WZJG, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF-alfa)</p> <p>Dla chorych na czynne WZJG, u których leczenie kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i inhibitorami TNF-alfa, zakończyło się niepowodzeniem, potwierdzoną korzyść z terapii WED określono jako istotną. Wskazano na brak alternatywnego leczenia dla takich chorych.</p> <p>Rekomenduje się umieszczenie WED na liście leków refundowanych dopuszczonych do użytku szpitalnego.</p>
	HMMC 2015	Pozytywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, po spełnieniu warunków dotyczących ceny i zasad podawania leku	<p>WED nie jest rekomendowany do przepisywania w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, natomiast jest rekomendowany w leczeniu specjalistycznym u chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (6-12 pkt w skali Mayo), u których leczenie 5-ASA, kortykosteroidami, azatiopryną, 6-merkaptopuryną zakończyło się niepowodzeniem, było nietolerowane lub przeciwwskazane lub u których zastosowanie leczenia inhibitorami TNF-alfa nie było skuteczne lub zostało przerwane z powodu nietolerancji lub wystąpiły przeciwwskazania do jego stosowania.</p> <p>Decyzja dotycząca finansowania jest zgodna ze stanowiskiem reprezentowanym przez NICE. Leczenie WED rekomenduje się w ograniczonych przypadkach, gdy spełnione zostaną następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> * producent umożliwi chorym korzystanie z WED ze zniżką w ramach dostępnego dla nich programu; * lek będzie podawany do momentu utraty skuteczności, konieczności leczenia operacyjnego, kontynuacja leczenia, tylko w przypadku niepodważalnej skuteczności klinicznej, coroczna ewaluacja uzasadniająca stosowanie leku.
	NCPE 2015	Negatywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	<p>Leczenie WED chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie albo nie tolerują leczenia standardowego lub antagonistami TNFα, oceniono jako nieopłacalne kosztowo i nierekomendowane do objęcia refundacją po zaproponowanej cenie.</p> <p>W randomizowanym badaniu klinicznym <i>GEMINI I</i>, wykazano większą skuteczność leczenia WED w porównaniu z placebo. Brak jest jednak bezpośredniego porównania WED do inhibitorów TNF-alfa, a dostępne porównania pośrednie charakteryzują liczne ograniczenia.</p>
	NICE 2015	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem	<p>Na podstawie wyników badania <i>GEMINI I</i> uznano skuteczność WED, zarówno u chorych wcześniej leczonych, jak i nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, podkreślono</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie	
		warunkowa	rejestracyjnym, po spełnieniu warunków dotyczących ceny i zasad podawania leku	<p>znaczną niepewność wyników porównania pośredniego WED z inhibitorami TNF-alfa. W związku ze stosowaniem leczenia towarzyszącego (leków immunosupresyjnych) przez chorych w badaniu <i>GEMINI I</i> wskazano, że odnotowane zdarzenia niepożądane związane z immunogennością mogły nie być spowodowane terapią WED. Stwierdzono, że WED jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez chorych. Obliczona wartość współczynnika kosztów-efektywności wskazała na opłacalność terapii.</p> <p>Rekomenduje się leczenie WED u dorosłych chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jako opcję terapeutyczną pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umożliwienia chorym korzystania z leku ze zniżką w ramach dostępnego dla nich programu, • podawanie leku do momentu utraty skuteczności lub konieczności leczenia operacyjnego. Kontynuacja leczenia jest możliwa tylko w przypadku niepodważalnej skuteczności klinicznej oraz corocznej ewaluacji uzasadniającej kontynuację terapii. 	
	PBAC	2014	Negatywna	Chorzy na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie 5-ASA, kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi	WED nie jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG z powodu niewystarczających dowodów dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa. Uznano porównywalną skuteczność WED oraz infliksymabu, natomiast analiza kosztów wykazała nieakceptowalnie wysoki współczynnik kosztów-efektywności w porównaniu z placebo oraz wskazała na jego nieznaną wartość dla WED stosowanego po niepowodzeniu terapii aminosalicylanami, lekami immunosupresyjnymi oraz inhibitorami TNF-alfa. Zalecono, aby analiza ekonomiczna uwzględniła uwagi komisji przy składaniu kolejnego wniosku o finansowanie, w szczególności, aby docelowa populacja objęła tych chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna na leczenie infliksymabem.
		2015	Pozytywna	Chorzy na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie 5-ASA, kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi	Wedolizumab w porównaniu z komparatorem (infliksymabem) wykazuje zbliżoną skuteczność i stanowi dla niego alternatywę. Profil bezpieczeństwa obu leków jest porównywalny, a ryzyko wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej spowodowanej leczeniem wedolizumabem jest bardzo niskie ze względu na selektywny mechanizm działania leku (tylko w obrębie jelit).

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	PMAPC 2015	Pozytywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, po spełnieniu warunków dotyczących ceny i zasad podawania leku	<p>Decyzja dotycząca finansowania jest zgodna ze stanowiskiem reprezentowanym przez NICE. Leczenie WED rekomenduje się w leczeniu specjalistycznym u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy spełnione zostaną poniższe warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> * producent umożliwi chorym korzystanie z leku ze zniżką w ramach dostępnego dla nich programu; * lek będzie podawany do momentu utraty skuteczności lub konieczności leczenia operacyjnego, kontynuacja leczenia, tylko w przypadku niepodważalnej skuteczności klinicznej, coroczna ewaluacja uzasadniająca kontynuację terapii. <p>W porównaniu z terapią innymi lekami biologicznymi przewiduje się zwiększony koszt terapii WED, lecz jednocześnie wskazuje się potencjalne źródło oszczędności związane z ograniczeniem liczby zdarzeń niepożądanych.</p>
	SMC 2015	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	<p>Wskazano na innowacyjność leczenia WED i przedstawiono jako formę leczenia chorych, u których niepowodzenie leczenia standardowego może skutkować koniecznością zabiegu operacyjnego. Wymagana jest coroczna ocena zasadności kontynuowania terapii WED, a w przypadku zupełnej remisji jej zaprzestanie z możliwością ponownego rozpoczęcia leczenia w przypadku nawrotu choroby. Po uwzględnieniu zniżki w ramach dostępnego programu wskaźnik kosztów efektywności został oceniony pozytywnie.</p>

6.8.2.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁴ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 8 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Infliksymab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [43]
	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2015 [47]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [44]
	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2015 [48]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012 [45]
	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2012 [49]
Adalimumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [46]
	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2015 [50]

Prezes AOTMiT wydał tylko jedną pozytywną rekomendację – odnosiła się ona do infliksymabu w indukcji remisji u chorych na WZJG (rok wydania rekomendacji: 2012) – wniosek nie dotyczył leczenia podtrzymującego. Rekomendacje dla infliksymabu dotyczące leczenia podtrzymującego, zostały wydane w roku 2015 i były negatywne, mimo że Rada Przejrzystości wyraziła pozytywne stanowiska. Negatywne rekomendacje uzasadniono m.in. brakiem możliwości oceny wpływu terapii podtrzymującej na uzyskiwane efekty zdrowotne oraz niezgodnością populacji uczestniczącej w badaniach a populacją w proponowanym programie lekowym.

W 2015 r. AOTMiT oceniał także adalimumab w leczeniu chorych na WZJG z wynikiem powyżej 6 punktów w skali Mayo – zarówno rekomendacja Prezesa AOTMiT, jak i stanowisko Rady Przejrzystości były negatywne, m.in. ze względu na niższą skuteczność adalimumabu w porównaniu z infliksymabem oraz brak porównania z cyklosporyną¹⁵ i zabiegiem kolektomii. **Należy jednak wskazać, że w analizie weryfikacyjnej do tego wniosku jeden z ekspertów wskazał, że kolektomia jest jedynie koniecznością ze względu na brak dostępu do**

¹⁴ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

¹⁵ należy zauważyć, że w przypadku procesu refundacyjnego infliksymabu wnioskodawca nie zdefiniował, że w populacji docelowej cyklosporyna jest niewskazana lub przeciwwskazana – zapis został dodany zgodnie z sugestią Rady Przejrzystości. Zatem uwaga o braku porównania ADA z cyklosporyną wydaje się niezasadna

leczenia biologicznego. Z kolei w analizie weryfikacyjnej do wniosku dotyczącego infliksymabu (Remsima®) eksperci **nie byli zgodni co do wyboru kolektomii jako komparatora dla leczenia biologicznego.** Wytyczne klinicznie wskazują, że zabieg chirurgiczny jest opcją zarezerwowaną dla chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie farmakologiczne.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

10.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
Inflixymab (Remsima)	Rekomendacja Prezesa, 2015	Negatywna	Terapia podtrzymująca u chorych z ciężką postacią WZJG	<p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu WZJG, ale zostały przedstawione łącznie dla leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, co uniemożliwia ocenę wpływu terapii podtrzymującej (wnioskowane wskazanie) na uzyskiwane efekty zdrowotne. Jednocześnie wskazać należy, że populacja w badaniach włączonych nie była w pełni zgodna z tą, która byłaby włączona do proponowanego programu lekowego – nie odnaleziono badań obejmujących chorych po odpowiedzi na INF w indukcji, którzy otrzymywaliby infliksymab + leczenie standardowe albo leczenie standardowe w podtrzymaniu.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana technologia jest wysoce kosztowo nieefektywna – inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów ponad 10-krotnie przekracza ustawowy próg opłacalności w wariantcie bez RSS (ang. <i>risk shared scheme</i> – instrument podziału ryzyka). Wyniki analizy wpływu na budżet nie niosą wiarygodnej informacji o stopniu obciążenia budżetu płatnika z uwagi na oszacowanie kosztów infliksymabu w oparciu o dane dotyczące zużycia tego leku (zaczepnięte z analizy ekonomicznej), które mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego zużycia leku w leczeniu podtrzymującym zgodnie z programem lekowym. Jednocześnie liczebność populacji docelowej jest niepewna. Jednocześnie zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii i nie redukuje w sposób istotny wydatków płatnika publicznego.</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2015	Pozytywna warunkowa		<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na WZJG w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia. Za refundacją przemawia skuteczność leku, wykazana w dwóch randomizowanych i zaślepionych badaniach u chorych na umiarkowaną i ciężką postać WZJG.</p> <p>Eksperti są zgodni, że program leczenia WZJG powinien być objęty refundacją także w leczeniu podtrzymującym. Konsultant krajowy ds. gastroenterologii uważa, że brak leczenia podtrzymującego po skutecznym leczeniu indukcyjnym jest kompletnie niezrozumiały a nawet szkodliwy. Chorzy, u których uzyskano poprawę koniecznie powinni mieć kontynuowane leczenie – w przeciwnym razie dochodzi do nawrotu lub nawrotów, których leczenie jest coraz trudniejsze.</p> <p>Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku.</p>
Inflixymab (Inflectra)	Rekomendacja Prezesa, 2015	Negatywna	Terapia podtrzymująca u chorych z ciężką postacią WZJG	<p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu WZJG, ale zostały przedstawione łącznie dla leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, co uniemożliwia ocenę wpływu terapii podtrzymującej (wnioskowane wskazanie) na uzyskiwane efekty zdrowotne. Jednocześnie wskazać należy, że populacja w badaniach włączonych nie była w pełni zgodna z tą, która byłaby włączona do proponowanego programu lekowego – nie odnaleziono badań</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>obejmujących chorych po odpowiedzi na INF w indukcji, którzy otrzymywali INF + leczenie standardowe w porównaniu z leczeniem standardowym w podtrzymaniu.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana technologia jest kosztowo nieefektywna – w wariantcie bez RSS inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów ponad 6-krotnie przekracza ustawowy próg opłacalności. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii dla obydwu populacji i nie redukuje w sposób istotny wydatków płatnika publicznego</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2015	Pozytywna warunkowa		<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na WZJG w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia. Za refundacją przemawia skuteczność leku, wykazana w dwóch randomizowanych i zaślepionych badaniach u chorych na umiarkowaną i ciężką postać WZJG.</p> <p>Ekspertcy są zgodni, że program leczenia WZJG powinien być objęty refundacją także w leczeniu podtrzymującym. Konsultant krajowy ds. gastroenterologii uważa, że brak leczenia podtrzymującego po skutecznym leczeniu indukcyjnym jest kompletnie niezrozumiały a nawet szkodliwy. Chorzy, u których uzyskano poprawę koniecznie powinni mieć kontynuowane leczenie – w przeciwnym razie dochodzi do nawrotu lub nawrotów, których leczenie jest coraz trudniejsze.</p> <p>Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku.</p>
Infliksymab (Remicade)	Rekomendacja Prezesa, 2012	Pozytywna warunkowa	Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego	<p>W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie INF w ciężkich rzutach wrzodziejącego zapalenia jelita pozwala uniknąć zabiegu kolektomii w grupie chorych, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Jednocześnie, Prezes Agencji przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), stąd należy każdorazowo informować chorych kwalifikowanych do programu o możliwości ich wystąpienia. Prezes Agencji, przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości wnosi o dodanie w kryteriach włączenia do programu przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2012	Pozytywna warunkowa		<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego” pod warunkiem dodania w kryteriach włączenia, że do programu mogą być kwalifikowani chorzy z przeciwwskazaniami do stosowania cyklosporyny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu w ciężkich rzutach WZJG zmniejsza częstość kolektomii w grupie chorych, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne.</p>
Adalimumab (Humira)	Rekomendacja Prezesa, 2015	Negatywna	Leczenie dorosłych chorych na WZJG w stanie	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych adalimumabu w proponowanej populacji docelowej chorych na WZJG. Wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach porównania pośredniego wskazują, że wnioskowana technologia w porównaniu z INF wiąże się z uzyskaniem istotnie statycznie gorszych</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
			<p>zaawansowania choroby ocenianym na 6 lub więcej punktów w łącznej - klinicznej i endoskopowej skali Mayo oraz 2 lub więcej punktów w endoskopowej skali Mayo.</p>	<p>efektów w terapii indukcyjnej w zakresie: remisji klinicznej, odpowiedzi na leczenie oraz wygojenia błony śluzowej. Brak jest też danych odnoszących się do bezpieczeństwa terapii wnioskowanym lekiem w podgrupach chorych spełniających proponowane kryteria włączenia do programu lekowego. Należy także wskazać, że INF jest tylko jedną z alternatywnych technologii medycznych finansowanych aktualnie ze środków publicznych. Wnioskodawca nie dokonał porównania z cyklosporyną i zabiegiem kolektomii, które są alternatywnymi technologiami medycznymi stosowanymi w polskiej praktyce klinicznej.</p> <p>Z uwagi na założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy, dotyczące porównywalnej skuteczności interwencji i komparatora, oszacowania nie mogą zostać uznane za wiarygodne. Wnioskodawca nie przedstawił również odrębnie wyników dla indukcji leczenia podtrzymującego, natomiast istnieją wątpliwości co do efektywności kosztowej adalimumabu w leczeniu podtrzymującym z uwagi na koszt wnioskowanej technologii.</p> <p>Wpływ na budżet płatnika publicznego pozostaje niepewny z uwagi na brak możliwości potwierdzenia założeń dotyczących liczebności populacji docelowej. Zapisy proponowanego programu lekowego w znaczący sposób zwiększają liczbę chorych z WZJG, którzy mogliby zostać poddani terapii adalimumabem. Jednocześnie wnioskodawca nie proponuje w ramach RSS skutecznego mechanizmu zabezpieczającego płatnika publicznego przed nadmiernym wzrostem wydatków z tytułu refundacji wnioskowanego leku. Natomiast należy mieć na uwadze, że w wariantcie maksymalnym oszacowań wydatki te przekraczają 100 mln zł przy uwzględnieniu RSS. Wobec niepewnych efektów terapii, wzrost nakładów do wspomnianego poziomu nie znajduje uzasadnienia.</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości, 2015</p>	<p>Negatywa</p>		<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją adalimumabu w leczeniu WZJG. Porównanie skuteczności infliksymabu i adalimumabu wykazało, że szanse na uzyskanie remisji klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej wśród chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa są niższe w grupie otrzymującej adalimumab. Analiza ekonomiczna wykazała także, że stosowanie adalimumabu wiązałyby się ze wyższymi kosztami w porównaniu ze stosowaniem infliksymabu, co w kontekście braku przekonujących dowodów na jego wyższość w zakresie skuteczności klinicznej powoduje, że finansowanie wnioskowanej technologii w obecnym kształcie wydaje się niezasadne.</p>

7. Uzasadnienie wyboru komparatorów

AOTMiT [2] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Zgodnie z treścią *Rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [37] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [37] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

Zgodnie z zagranicznymi wytycznymi postępowania klinicznego, dotychczasowy standard leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego po niepowodzeniu terapii standardowej stanowiły leki biologiczne starszej generacji – inhibitory TNF-alfa. W praktyce klinicznej leczenie zaostrzeń wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem leków biologicznych obejmuje indukcję remisji choroby, której osiągnięcie powinno następnie zostać utrzymane do momentu podtrzymywania odpowiedzi na leczenie. W Polsce u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego leki biologiczne (infliksymab) refundowane są w ramach programu lekowego obejmującego indukcję i leczenie podtrzymujące (do 12 miesięcy leczenia). Kryteria włączenia chorych do tego programu lekowego umożliwiają leczenie chorych z niedostateczną odpowiedzią, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do standardowego leczenia, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, u których cyklosporyna jest niewskazana lub przeciwwskazana. Infliksymab stanowi zatem aktualną praktykę kliniczną i powinien stanowić komparator dla wedolizumabu w populacji chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa. Jeśli zaś chodzi o cyklosporynę, to należy zauważyć, że w wytycznych jej zastosowanie jest ograniczone do terapii ratunkowej, a dodatkowo tylko ciężkich rzutów – wytyczne nie przewidują stosowania leczenia przewlekłego. W związku z tym należy uznać, że wskazania cyklosporyny i wedolizumabu nie są tożsame. Potwierdza to także agencja NICE, która, mimo że w swoich wytycznych uwzględniła możliwość stosowania cyklosporyny

w ciężkim rzucie, to jednak w rekomendacji dla wedolizumabu nie oczekiwała porównania z cyklosporyną, co najlepiej pokazuje, że nie jest to właściwy komparator. Dodatkowo w rekomendacji przytaczano opinię ekspertów, zgodnie z którą cyklosporyna jest rzadko wykorzystywana ze względu na działania niepożądane.

W aktualnie uzgodnionej wersji programu lekowego dla wedolizumabu wykreślony został (w stosunku do pierwotnie składanej wersji) zapis mówiący o możliwości włączenia do programu, o ile leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane. Jako uzasadnienie wskazano, iż cyklosporyna nie stanowi praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym utrzymanie dotychczasowego zapisu jest bezcelowe. Fakt ten stanowi kolejny argument, aby nie rozważać cyklosporyny jako komparatora.

Tym samym, infliksymab jest jedynym komparatorem dla wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego.

Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa chorym pozostaje jedynie stosowanie nieskutecznego w ich przypadku leczenia standardowego. Nie należy zatem rozpatrywać jako komparatora leczenia chirurgicznego, gdyż jest to opcja zarezerwowana dla chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie farmakologiczne, natomiast w przypadku rozpatrywanej populacji docelowej nadal istnieją alternatywne farmakologiczne opcje terapeutyczne, tj. wedolizumab. W 2015 AOTMiT, w ramach oceny adalimumabu w leczeniu chorych na WZJG z wynikiem powyżej 6 punktów w skali Mayo, wskazał jako ograniczenie m.in. brak porównania z zabiegiem kolektomii. Należy jednak zaznaczyć, że w analizie weryfikacyjnej do tego wniosku jeden z ekspertów wskazał, że kolektomia jest jedynie koniecznością ze względu na brak dostępu do leczenia biologicznego. Z kolei w analizie weryfikacyjnej do raportu dotyczącego infliksymabu (Remsima®) eksperci nie byli zgodni co do wyboru kolektomii jako komparatora dla leczenia biologicznego. Wytyczne klinicznie wskazują, że zabieg chirurgiczny jest opcją zarezerwowaną dla chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie farmakologiczne [46, 50] lub jedynie w niektórych przypadkach (np. toksyczne rozdęcie okrężnicy czy perforacja). Co więcej, założenie to potwierdza rekomendacja NICE, w której wskazano, że leczenie chirurgiczne jest ostateczną opcją i nie jest właściwym komparatorem dla wedolizumabu. Ponadto chorzy często wolą doświadczać ciężkich objawów WZJG zamiast wybrać zabieg chirurgiczny. **Wszystkie powyższe argumenty przemawiają za wykluczeniem kolektomii jako komparatora dla wedolizumabu.**

Metotreksat nie jest rozpatrywany jako potencjalny komparator w żadnej z podgrup, gdyż nie jest zalecany w wytycznych krajowych oraz zagranicznych ze względu na brak wystarczających dowodów dotyczących jego skuteczności w leczeniu WZJG. Lek ten nie jest ponadto refundowany ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Zastosowanie takrolimusu jest jedynie opcjonalne, a ponadto lek ten nie jest zarejestrowany ani refundowany w docelowym wskazaniu.

Podsumowując, komparatory w niniejszym raporcie stanowią:

Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego:

- ⊕ **infliksymab.**

Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa:

- ⊕ **leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany).**

7.1. Infliksymab

Charakterystyka infliksymabu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Remsima®* [12].

Produkt leczniczy Remsima® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 10 września 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Celltrion Healthcare Hungary Kft. Produkt leczniczy Remsima® dostępny jest w postaci proszku do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji. Jedna fiolka zawiera 100 mg infliksymabu. Po rekonstytucji każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela
Charakterystyka produktu leczniczego Remsima®

11.

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory TNF-alfa; kod ATC: L04AB02.
Działanie leku	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa, ale niewiążącym się z limfotoksyną alfa.
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Remsima® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ umiarkowana lub ciężka czynna postać WZJG u dorosłych chorych, 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; ⊗ ciężka czynna postać WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane lub były przeciwwskazania do takiego leczenia; ⊗ reumatoidalne zapalenie stawów; ⊗ choroba Crohna-Leśniowskiego (w tym także u dzieci i młodzieży); ⊗ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; ⊗ łuszczycowe zapalenie stawów; ⊗ łuszczyca.
Dawkowanie i sposób przyjmowania*	<p>Leczenie produktem leczniczym Remsima® powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zapalnych chorób jelit. Infuzje produktu leczniczego Remsima® powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami.</p> <p>Zalecany schemat dawkowania u dorosłych chorych to 5 mg/kg infliksymabu podawane w trwającej 2 godziny infuzji dożylniej z możliwością zwiększenia tempa podawania leku w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6., a następnie co 8 tygodni. Po infuzji należy obserwować chorego przez 1-2 godziny w związku z możliwością wystąpienia ostrej reakcji związanej z infuzją. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.
Warunki, w jakich technologia jest refundowana	Opieka wysokospecjalistyczna.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie infliksymabem powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczyca. Infuzje infliksymabu powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Chorzy leczeni infliksymabem powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń.

<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Chorzy muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed leczeniem, podczas leczenia oraz po zakończeniu leczenia infliksymabem.</p> <p>Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia infliksymabem oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii.</p> <p>Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a chorzy powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.</p> <p>Infliksymab należy ostrożnie podawać chorym z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Chorych należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub pogarszania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia.</p> <p>Chorzy wymagający przeprowadzenia zabiegu operacyjnego podczas leczenia infliksymabem muszą być bardzo uważnie monitorowani, czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia infliksymabem zalicza się: zakażenia wirusowe, np. grypa (J10.11), zakażenia wirusem <i>herpes</i> (B00), ból głowy (R51), zakażenia górnych dróg oddechowych (J06.912), zapalenie zatok (ostre: od J01.0 do J01.9; przewlekłe: od J32.0 do J32.8), bóle brzucha (od R10.0 do R10.9), nudności (R11), reakcje związane z infuzją (T80), ból (R52).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Lek finansowany w ramach programu lekowego <i>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</i> (WZJG) (ICD-10 K51).</p>

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

7.2. Leczenie standardowe

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółową charakterystykę wybranych substancji z poszczególnych grup leków stosowanych w ramach leczenia standardowego stosowanego po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela
Charakterystyka leków stosowanych w ramach leczenia standardowego

12.

Lek	Kortykosteroidy	Aminosalicylany		Tiopuryny	
	Prednizolon [9]	Sulfasalazyna [13]	Mesalazyna [14]	Azatiopryna [8]	Merkaptopuryna [11]
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy, H02AB06	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego. pochodne kwasu aminosalicylowego: A07EC01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach jelit. Kwas aminosalicylowy i leki o podobnym działaniu: A07EC02	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne – inne: L04AX01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe – analogi puryny L01BB02
Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Np. Encortonol®, 5 mg, tabletki; Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.; Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lutego 1972 r.	Np. Salazopyrin EN®, 500 mg, tabletki dojelitowe; Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG; Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 marca 2001 r.	Np. Salofalk 500®, tabletki dojelitowe, 500 mg; Podmiot odpowiedzialny: Dr. Falk Pharma GmbH, Niemcy; Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 1999 r.	Np. Azathioprine Vis®, 50 mg, tabletki; Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczne-Farmaceutyczne „Vis” Spółka z o.o., Polska”; Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 listopada 1974 r.	Np. Mercaptopurinum Vis® 50 mg, tabletki; Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczne-Farmaceutyczne „Vis” Spółka z o.o., Polska”; Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 czerwca 1979 r.
Działanie leku	Prednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym oraz właściwościach immunosupresyjnych. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia.	Sulfasalazyna jest połączeniem kwasu 5-aminosalicylowego z sulfapyrydyną, wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Mechanizm działania sulfasalazyny w chorobach zapalnych jelit związany	Mechanizm działania przeciwzapalnego nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Na podstawie badań <i>in vitro</i> sugeruje się hamujące działanie mesalazyny na lipoksygenazę. Ponadto obserwowano jej wpływ na stężenie	Działanie immunosupresyjne azatiopryny jest wielostronne. Polega na uwolnieniu merkaptopuryny, blokowaniu grup –SH przez alkilację, hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów	Merkaptopuryna jest nieaktywnym prolekiem. Metabolity 6-merkaptopuryny hamują syntezę <i>de novo</i> puryny i interkonwersję nukleotydów purynowych. Nukleotydy tioguaniny są również

	<p>Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej.</p>	<p>jest z działaniem przeciwzapalnym powstającej miejscowo mesalazyny. Dodatkowo, wykryto działanie immunosupresyjne w wyniku zahamowania metabolizmu limfocytów i granulocytów oraz zahamowania różnych układów enzymatycznych. Znaczenie kliniczne może mieć również działanie bakteriostatyczne sulfapirydyny powstającej miejscowo w okrężnicy. Produkt wpływa zarówno na tlenową, jak i na beztlenową florę bakteryjną.</p>	<p>prostaglandyny w błonie śluzowej jelita oraz rolę w wychwytywaniu wolnych rodników tlenowych. Po przejściu do światła jelita mesalazyna podana doustnie działa głównie miejscowo na błonę śluzową i tkankę podśluzową. Dlatego jest ważne, aby mesalazyna znalazła się w częściach jelita, objętych procesem zapalnym.</p>	<p>nukleinowych, a w efekcie zmniejszenie proliferacji komórek związanych z odpowiedzią immunologiczną oraz powoduje uszkodzenie DNA przez wbudowanie tioanalogów puryn.</p>	<p>wbudowywane w kwasy nukleinowe co przyczynia się do cytotoksycznego działania tego leku.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Prednizolon wskazany jest m.in. w leczeniu zaburzeń endokrynologicznych, chorób alergicznych o ciężkim przebiegu, opornych na inne metody leczenia, chorób dermatologicznych, a także chorób przewodu pokarmowego w tym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna.</p>	<p>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz chorób zapalnych jelit (w tym WZJG).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – w fazie zaostrzenia i zapobieganie nawrotom choroby; ⊗ Choroba Leśniowskiego-Crohna – w fazie zaostrzenia. 	<p>Leczenie chorób o podłożu autoimmunologicznych m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów, gdy przeciwwskazane są kortykosteroidy, występuje oporność lub nietolerancja. Zastosowanie po przeszczepie narządów.</p>	<p>Merkaptopuryna wskazana jest m.in. w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania*</p>	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Zwykle stosowane dawki u dorosłych chorych to od 5 mg do 60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p>	<p>Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu dorosłych chorych na WZJG to 2 tabletki 2 do 3 razy na dobę. Leczenie tą dawką nie</p>	<p>Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu dorosłych chorych na WZJG to 1,5 g na dobę (1 tabletki 3 razy na</p>	<p>Lek stosuje się w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg. Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego, należy rozważyć</p>	<p>W leczeniu WZJG stosowana jest dawka od 1 do 1,5 mg/kg m.c./dobę.</p>

	Dawkę należy stopniowo zmniejszać po uzyskaniu oczekiwanego działania oraz przed planowanym odstawieniem leku.	powinno być przerywane i należy je kontynuować długotrwale, jeśli nie wystąpią działania niepożądane. W razie zaostrzenia choroby lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do ilości 2 do 4 tabletek podawanych 3 do 4 razy na dobę.	dobę). Aby leczenie było skuteczne, ważne jest, by lek był stosowany regularnie i konsekwentnie, zarówno podczas leczenia ostrych stanów zapalnych, jak i leczenia długotrwałego.	zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Jeżeli po 3 miesiącach stan chorego nie poprawia się należy rozważyć odstawienie leku.	
Warunki, w jakich technologia jest refundowana	Opieka wysokospecjalistyczna				
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	b/d	b/d	b/d	b/d	Meraptopuryna jest środkiem cytotoksycznym i podawanie leku powinno rozpoczynać się w warunkach szpitalnych albo w specjalistycznych poradniach pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w podawaniu tych środków.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu /opiekunowi	W zakażeniach grzybiczych leczonych amfoterycyną B prednizolon może być niekiedy stosowany w celu zmniejszenia jej działań niepożądanych, jednak w tych przypadkach może powodować zastoinową niewydolność krążenia i powiększenie serca oraz ciężką hipokaliemię. U chorych leczonych glikokortykosteroidami, w sytuacji zwiększonego stresu może	Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u chorych: ⊕ z ciężką alergią i astmą oskrzelową; ⊕ z niedoborem dehydrogenazy glukoz-6-	Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u chorych z zaburzeniami czynności wątroby. Leku nie należy podawać chorym z zaburzeniami	Azatiopryna wykazuje niepełną skuteczność terapeutyczną u chorych z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół	Chory powinien zostać poinformowany o konieczności natychmiastowego przerwania terapii w wypadku wystąpienia żółtaczk. W czasie wywoływania remisji, kiedy występuje szybki rozpad (liza)

	<p>wystąpić konieczność zwiększenia dawki szybko działającego glikokortykosteroidu.</p> <p>Nagle zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy.</p> <p>Prednizolon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i utrudniać jego lokalizację.</p> <p>Długotrwale stosowanie prednizolonu może powodować zaćmę, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, a także zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych.</p> <p>Prednizolon w dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Prednizolon powoduje zwiększone wydalanie wapnia.</p> <p>Chorych leczonych prednizolonem nie należy szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi.</p> <p>Podawanie prednizolonu chorym z czynną gruźlicą powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym i tylko z jednoczesnym leczeniem przeciwprątkowym. Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów, takie jak: gorączka, ból mięśni i stawów, złe samopoczucie. Objawy te mogą wystąpić nawet w przypadku, gdy nie stwierdza się niewydolności kory nadnerczy.</p> <p>U chorych z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizolon działa silniej. Prednizolon należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach.</p> <p>Podczas stosowania prednizolonu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju,</p>	<p>fosforanowej, ponieważ może ona powodować u tych chorych niedokrwistość hemolityczną.</p> <p>Sulfasalazyny nie należy stosować u chorych z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby lub nieprawidłowym składem krwi, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.</p> <p>W przypadku chorych z łagodną nadwrażliwością należy rozważyć odczulanie. W przypadku ciężkich reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie preparatu.</p> <p>Ponieważ sulfasalazyna może spowodować obecność kryształów w moczu i tworzenie się kamieni nerkowych, podczas jej stosowania należy przyjmować odpowiednią ilość płynów.</p> <p>W przypadku stosowania dawki 70 mg/kg/ mc./dobę, stężenie leku we krwi może osiągać poziom uważany za próg toksyczności (50 µg/ml).</p>	<p>czynności nerek. W razie pogorszenia się czynności nerek w okresie stosowania leku, należy podejrzewać wystąpienie działania nefrotoksycznego mesalazyny.</p> <p>Chorzy, u których w przeszłości wystąpiły objawy działań niepożądanych produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę, powinni rozpocząć leczenie wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza. Jeśli wystąpią ostre objawy nietolerancji, takie jak skurcze w obrębie jamy brzusznej, ostry ból brzucha, gorączka, ciężkie bóle głowy lub wysypka, należy natychmiast odstawić lek.</p>	<p>Lescha-Nyhana).</p> <p>U chorych z niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność i systematycznie wykonywać pełne badanie ilościowe krwi oraz badania czynnościowe wątroby.</p>	<p>komórek krwi, należy monitorować poziomy kwasu moczowego we krwi i w moczu. Istnieje ryzyko nadmiernego wzrostu stężenia kwasu moczowego we krwi i (lub) nadmiernego wydalania kwasu moczowego oraz wystąpienia nefropatii moczanowej.</p>
--	--	--	--	--	---

	<p>zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy.</p> <p>U chorych z hipoprotrombinemią należy zachować ostrożność podczas leczenia aspiryną razem z prednizolonem.</p> <p>Należy ostrożnie stosować prednizolon w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy, jeśli istnieje zagrożenie perforacją, w ropniach lub innych ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleniach jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie żołądka i dwunastnicy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, nużliwości mięśni, cukrzycy, niewydolności wątroby, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hipoalbuminemii.</p> <p>W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u chorych leczonych dużymi dawkami prednizolonu, objawy zapalenia otrzewnej mogą być nieznaczne lub nie wystąpić wcale.</p> <p>U niektórych chorych glikokortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników.</p> <p>Stosowanie glikokortykosteroidów bywa niekiedy korzystne w leczeniu wspomagającym niektórych chorób związanych z zakażeniem HIV.</p> <p>Produkt Encortolon® zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>				
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Chorych z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową otrzymujących prednizolon należy obserwować ze względu na ryzyko rozwoju gruźlicy. Niemowlęta i dzieci leczone</p>	<p>W czasie stosowania produktu leczniczego należy okresowo przeprowadzać badania</p>	<p>Przed podaniem leku i w czasie jego podawania, według oceny lekarza</p>	<p>W czasie stosowania produktu leczniczego należy okresowo przeprowadzać</p>	<p>Podczas indukcji remisji należy codziennie wykonywać pełne</p>

	<p>długotrwanie należy obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia prednizolonem zalicza się: nie podano, które działania niepożądane występują bardzo często.</p>	<p>obrazu morfologicznego krwi oraz czynności wątroby. W pierwszych 8 tygodniach stosowania azatiopryny badanie krwi należy przeprowadzać co najmniej raz na tydzień a nawet częściej, jeśli stosuje się duże dawki oraz w przypadku ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby. W późniejszym okresie leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć, oznaczając elementy morfotyczne raz na miesiąc, a następnie przynajmniej raz na 3 miesiące.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia sulfasalazyną zalicza się: zaburzenia żołądkowe i nudności</p>	<p>prowadzącego leczenie, należy wykonać badania krwi (morfologia z rozmazem, parametry czynnościowe wątroby, takie jak aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej, stężenie kreatyniny w surowicy krwi) i moczu (testy paskowe i osad moczu). Zaleca się przeprowadzenie tych badań po 14 dniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie 2-3 razy w odstępach 4-tygodniowych.</p> <p>Jeżeli wyniki są prawidłowe, badania należy wykonywać co trzy miesiące. W przypadku wystąpienia dodatkowych objawów choroby, należy badania przeprowadzić natychmiast.</p> <p>W czasie stosowania mesalazyny nie odnotowano działań niepożądanych, które występują bardzo często.</p>	<p>badania obrazu morfologicznego krwi oraz czynności wątroby. W pierwszych 8 tygodniach stosowania azatiopryny badanie krwi należy przeprowadzać co najmniej raz na tydzień a nawet częściej, jeśli stosuje się duże dawki oraz w przypadku ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby. W późniejszym okresie leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć, oznaczając elementy morfotyczne raz na miesiąc, a następnie przynajmniej raz na 3 miesiące.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia azatiopryną zalicza się: leukopenię.</p>	<p>badanie morfologiczne krwi, a podczas leczenia podtrzymującego należy uważnie monitorować parametry hematologiczne z częstością zależną od stanu chorego.</p> <p>Merkaptopuryna uszkadza wątrobę i dlatego należy co tydzień monitorować parametry czynności wątroby, tzn. aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej, i bilirubinę. Częstszy monitoring zalecany jest u tych chorych, u których wcześniej rozpoznano chorobę wątroby lub którym podawano inne leki mogące uszkadzać czynność wątroby.</p> <p>Nie podano działań niepożądanych, które występują bardzo często w czasie leczenia merkaptopuryną</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w</p>	<p>Katalog A1 – wskazania: * we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; * wskazania pozarejestrowane, m.in.:</p>	<p>Katalog A1 – w tabletkach, wskazania: * we wszystkich zarejestrowanych</p>	<p>Katalog A1 – wskazania: * WZJG;</p>	<p>Katalog A1 – w tabletkach, wskazania:</p>	<p>Katalog A1 – wskazania: * WZJG;</p>

<p>Polsce</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia. 	<p>wskazaniach na dzień wydania decyzji;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskazania pozarejestacyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ChLC; ⊗ wskazania pozarejestacyjne: mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; ⊗ nowotwory złośliwe; ⊗ wskazania pozarejestacyjne m.in.: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ChLC; ⊗ nowotwory złośliwe.
----------------------	--	---	---	---	--

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

8. Efekty zdrowotne

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą również zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Po uwzględnieniu danych przedstawionych w powyższych rozdziałach, w szczególności w podrozdziale dotyczącym objawów choroby (podrozdział 6.6), a także na podstawie analizy *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®*, zasadnym wydaje się rozpatrywanie w dalszych częściach analizy m.in. takich efektów zdrowotnych jak:

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ trwała remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej;
- ⊗ wyniki badań endoskopowych i histologicznych;
- ⊗ wynik w skali Mayo;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów;
- ⊗ parametry laboratoryjne;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej wskazanych powyżej efektów zdrowotnych na podstawie rejestracyjnego badania *GEMINI I* [19]. W ramach oceny istotności klinicznej, w przypadku punktów końcowych będących surogatami, przedstawiono również dane na temat ich korelacji ze śmiertelnością, nasileniem choroby lub jakością życia chorych. Nie we wszystkich przypadkach możliwa była walidacja surogatowych punktów końcowych w odniesieniu do analizowanego problemu zdrowotnego. W takich przypadkach dążono do przedstawienia jak najbardziej wiarygodnych danych

w populacji chorych na WZJG.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie częstości występowania remisji) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Tabela
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

13.

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Jakość życia			
Ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ	Kwestionariusz IBDQ (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit) jest kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia stosowanym w chorobach zapalnych jelit. Zawiera 32 pytania, na które udzielić można odpowiedzi, stosując 7-punktową skalę Likerta. Ocenie poddane są 4 domeny: objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Zakres oceny wynosi 32-224 punktów.	Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Zwiększenie sumarycznego wyniku o co najmniej 16 punktów oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia.
Ocena na podstawie kwestionariusza SF-36	Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>36-Item Short Form Survey</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia) stanowi zwalidowane narzędzie służące do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia. Kwestionariusz składa się z 36 pytań, które podzielone są na 8 kategorii. Kategorie zgrupowane są w 2 skale: fizyczną i psychiczną. Po przeliczeniu punktów, według określonych zasad, ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w skali od 0 do 100. Standardowa forma SF-36 bada jakość życia na podstawie 4 ostatnich tygodni.	Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Wzrost wartości w każdej ze skal oraz w poszczególnych kategoriach) o co najmniej 5 punktów oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia.
Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D	Kwestionariusz EQ-5D (ang. <i>EuroQoL- 5 Dimension</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia) składa się z części oceniających jakość życia w 5 kategoriach: zdolność poruszania, samoopieka, codzienne czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie, ocenianych na 3 poziomach (brak problemów, umiarkowane nasilenie oraz duże nasilenie, odpowiednio 1, 2 lub 3 punkty). Druga część (tzw. EQ-VAS, ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa) to wizualna skala analogowa, na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 do 100. Wynik w skali VAS podawany jest osobno.	<u>EQ-5D</u> Niższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego <u>EQ-VAS</u> Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Zmniejszenie punktacji wg EQ-5D o wartość co najmniej 0,3 lub o co najmniej 7-10 punktów w skali EQ-VAS oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia. Zmiana w skali EQ-5D (użyteczność) o 0,5 punktu uznawana jest za istotną klinicznie.
Skuteczność			
Odpowiedź	Skala Mayo	Im mniejszy wynik w skali Mayo	Za istotną klinicznie zmianę w

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
kliniczna	<p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie łącznej oceny w skali Mayo o ≥ 3 punkty oraz $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o ≥ 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali przyjmująca wartości 0 lub 1.</p>	<p>lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Wystąpienie danego punktu końcowego u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.</p>	<p>skali Mayo uznaje się zmniejszenie wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [23]. W związku z tym należy uznać, że odpowiedź kliniczna, oceniana zgodnie z definicją przyjętą w analizowanych badaniach, jest punktem istotnym klinicznie.</p>
	<p>Częściowa skala Mayo</p>		
	<p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie łącznej oceny w częściowej skali Mayo o ≥ 2 punkty oraz $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o ≥ 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena tego parametru przyjmująca wartości 0 lub 1.</p>		
Trwała odpowiedź kliniczna	<p>Trwała odpowiedź kliniczna definiowana jest jako odpowiedź kliniczna na leczenie w tygodniu 6. oraz 52.</p>		
Remisja kliniczna	<p>Skala Mayo</p>		<p>Remisja kliniczna jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w leczeniu WZJG. Oznacza ona zarówno brak objawów chorobowych, jak również wygojenie się zmian zapalnych. Przyjmując, że istotnym klinicznie punktem końcowym jest odpowiedź kliniczna, za istotną klinicznie należy uznać także remisję kliniczną.</p>
	<p>Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w skali Mayo ≤ 2 oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości > 1.</p>		
	<p>Częściowa skala Mayo</p>		
<p>Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w częściowej skali Mayo o wartości ≤ 2 oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości > 1.</p>	<p>Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w częściowej skali Mayo o wartości ≤ 1 oraz ocena w podskali krwawienia z odbytnicy przyjmująca wartość 0.</p>		

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (definiowana jak remisja kliniczna powyżej) oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 52. tyg. (w badaniu <i>GEMINI I</i>).		
Trwała remisja kliniczna	Trwała remisja kliniczna definiowana jest jako stan remisji klinicznej stwierdzony każdorazowo podczas oceny przeprowadzanej odpowiednio po 6. oraz 52. tygodniach leczenia.		
Wygojenie błony śluzowej	Wygojenie błony śluzowej definiowane jest jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo przyjmujący wartość 0 lub 1.	Mniejszy wynik w podskali endoskopowej skali Mayo świadczy o większej skuteczności w wygojeniu błony śluzowej. Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Wygojenie błony śluzowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo i jednym z elementów oceny odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej, które są punktami końcowymi istotnymi klinicznie, zatem także jest punktem istotnym klinicznie.
Profil bezpieczeństwa	Bezpieczeństwo było analizowane od pierwszej dawki badanego leku przez cały założony w badaniu okres obserwacji. Według Cochrane Handbook [21] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [15]

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem ⊗ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem ⊗ Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem ⊗ Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem ⊗ Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 		

9. Rodzaj i jakość dowodów

Zakładanym wynikiem przeglądu systematycznego, który zostanie przeprowadzony w ramach analizy klinicznej, jest odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona na podstawie schematu PICOS, opracowanego w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy będą włączane w pierwszej kolejności dowody naukowe najwyższej jakości, tj. przeglądy systematyczne badań randomizowanych oraz badania eksperymentalne (randomizowane). Do oceny skuteczności praktycznej włączane będą badania obserwacyjne. Szczegółowe dane na temat rodzaju poszukiwanych badań zostaną przedstawione w ramach opisu kryteriów włączenia i wykluczenia badań w *Analizie klinicznej*.

10. Kierunki analiz

10.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo wedolizumabu z infliksymabem w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz z leczeniem standardowym w populacji chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [4] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [21]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- ⊕ **Populacja:** dorośli chorzy na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG):

- ⊗ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów lub
 - ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów.
- ⊗ **Interwencja:** wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące). W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.
- ⊗ **Komparatory:**
 - ⊗ **chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego:**
 - ⊗ **infliksymab:** 5 mg/kg mc.(masy ciała) w infuzji dożylnej w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6., a następnie co 8 tygodni. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie 14 tyg. od rozpoczęcia leczenia. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.
 - ⊗ **chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa:**
 - ⊗ **leczenie standardowe** (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.
 - ⊗ **dowolny** w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory.
 - ⊗ **dowolny** w przypadku opracowań wtórnych.
 - ⊗ **brak** w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.
- ⊗ **Punkty końcowe:** Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: jakość życia; odpowiedź kliniczna; remisja kliniczna; wygojenie błony śluzowej; wyniki badań endoskopowych i histologicznych; wynik w

skali Mayo; stosowanie kortykosteroidów; parametry laboratoryjne; profil bezpieczeństwa.

⊕ **Metodyka:**

- ⊗ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
- ⊗ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- ⊗ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- ⊗ **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Jeśli w czasie przeglądu nie zostaną odnalezione badania bezpośrednio porównujące wedolizumab z infliksymabem lub leczeniem standardowym, konieczne będzie przeprowadzenie kolejnego etapu wyszukiwania.

Zgodnie z wynikiem wstępnego przeglądu oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®* można jednak wskazać, że analizę kliniczną będzie można przeprowadzić na podstawie randomizowanego badania *GEMINI I*, porównującego wedolizumab + leczenie standardowe z leczeniem standardowym. Badanie to może stanowić podstawę do przeprowadzenia porównania pośredniego z infliksymabem.

W ramach analizy klinicznej zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji. Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników badań pierwotnych. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

10.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej, spełniającej wymogi formalne, będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce wedolizumabu (Entyvio®) w leczeniu dorosłych chorych na czynne

wrzodziejące zapalenie jelita grubego:

- ⊗ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów lub
- ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów,

finansowanego w ramach *Programu lekowego: wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)* (zwanego dalej *wnioskowanym Programem lekowym*).

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w populacjach docelowych.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, ang. *quality-adjusted life years* – lata życia skorygowane jakością) zostanie wykorzystany model udostępnionym przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

Ankieta przeprowadzona z ekspertami klinicznymi¹⁶, wykorzystana w analizie ekonomicznej znajduje się w załączniku 11.4. Ankietę przeprowadzono w październiku 2016 roku.

10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku *Entyvio*® w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego:

- ⊗ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów lub
- ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów,

w ramach *Programu lekowego: wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrywane dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której wedolizumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w rozpatrywanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której WED stosowany w leczeniu WZJG będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych w ramach Programu lekowego: wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Entyvio® w przedstawionym wskazaniu.

Ankieta przeprowadzona z ekspertami klinicznymi, wykorzystana w analizie wpływu na system ochrony zdrowia znajduje się w załączniku 11.4.

11. Załączniki

11.1. Poziomy dowodów

SBC 2015: A – dowody na podstawie badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych o spójnych wnioskach; B – dowody na podstawie badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych o mniej spójnych wnioskach niż w przypadku zaleceń kategorii A;

WGR 2015: poziom poparcia A – akceptacja zalecenia w całości; poziom poparcia B – akceptacja zalecenia pewnymi zastrzeżeniami.

Tabela

14.

ECCO 2017: Poziomy dowodów naukowych według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 – wersja skrócona

Pytania	Poziom 1*	Poziom 2*	Poziom 3*	Poziom 4*	Poziom 5*
Czy dana interwencja może pomóc? (korzyści z leczenia)	Przegląd systematyczny badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczych przypadków (ang. <i>N-of-1 trials</i>)	Badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/badanie długofalowe**	Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi**,***	
Jakie są częste szkodliwości? (działania niepożądane)	Przegląd systematyczny badań randomizowanych, przegląd systematyczny zagnieżdżonych badań kliniczno-kontrolnych, randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczych przypadków lub badań obserwacyjnych ze spektakularnym wynikiem	Jedno badanie randomizowane lub (wyjątkowo) badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/ badanie długofalowe (post-marketingowy nadzór po wprowadzeniu leku do obrotu) jeśli liczba leczonych umożliwia wykluczenie częstego występowania działania niepożądanego (dla działań niepożądanych ujawniających się po dłuższym czasie okres obserwacji musi być wystarczający)**	Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi*,***	Wnioskowanie na podstawie mechanizmu działania leku (ang. <i>mechanism-based reasoning</i>)
Jakie są rzadkie szkodliwości? (działania niepożądane)	Przegląd systematyczny badań randomizowanych lub pojedyncze studium przypadku	Badanie randomizowane lub (wyjątkowo) badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem			

*Poziom dowodów może być obniżony na podstawie niskiej jakości badania, niedokładności, pośredniości (populacja, interwencja, porównanie i mierzone punkty końcowe w badaniach klinicznych niezgodne z charakterystyką docelowej grupy pacjentów), braku spójności wyników różnych badań lub niskiego

absolutnego wymiaru efektu **Przeгляд systematyczny jest z reguły lepszy niż jednostkowe badanie ***Kontrolowane badanie historyczne – badanie, które porównuje grupę uczestników otrzymującą daną interwencję z podobną grupą z przeszłości, która nie została poddana tej interwencji

11.2. Projekt programu lekowego

WEDOLIZUMAB W LECZENIU WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria włączenia: Do programu mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 18 roku życia i powyżej, z rozpoznaniem wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ocena > 6 punktów w pełnej skali Mayo):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA). 4) Do programu mogą zostać również włączeni chorzy w przypadku niepowodzenia terapii lekami z grupy anty-TNF definiowanym jako brak odpowiedzi lub utrata odpowiedzi klinicznej na zastosowanie leku z grupy anty-TNF-alfa lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację takiego leczenia. Przez brak odpowiedzi klinicznej należy rozumieć brak zmniejszenia aktywności choroby ocenianej w częściowej skali Mayo (0-9 pkt) o 3 punkty lub o 30% wartości wyjściowych i jednocześnie brak zmniejszenia nasilenia krwawienia w tej skali przynajmniej o 1 punkt lub utrzymywanie się krwawienia ocenianego w tej skali na co najmniej 2 punkty. <p>W przypadku kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest wyrażenie zgody na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu.</p>	<p>Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg wedolizumabu podawanego we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w tygodniu 0, tygodniu 2, i tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie produktem Entyvio można zmniejszyć dawkę glikokortykoidów lub odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ilość krwinek białych; 2) liczba krwinek czerwonych; 3) poziom hemoglobiny; 4) płytki krwi; 5) odczyn Biernackiego; 6) aminotransferaza alaninowa; 7) aminotransferaza asparaginianowa; 8) poziom kreatyniny w surowicy; 9) białko C-reaktywne; 10) badanie ogólne moczu; 11) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 12) antygen HBs; 13) przeciwciała anty HCV; 14) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo); 15) stężenie elektrolitów w surowicy; 16) hematokryt; 17) RTG klatki piersiowej; 18) EKG z opisem; 19) badanie endoskopowe; 20) posiew kału w kierunku bakterii i grzybów; 21) badanie kału na toksynę Clostridium difficile. <p>2. Monitorowanie leczenia</p>

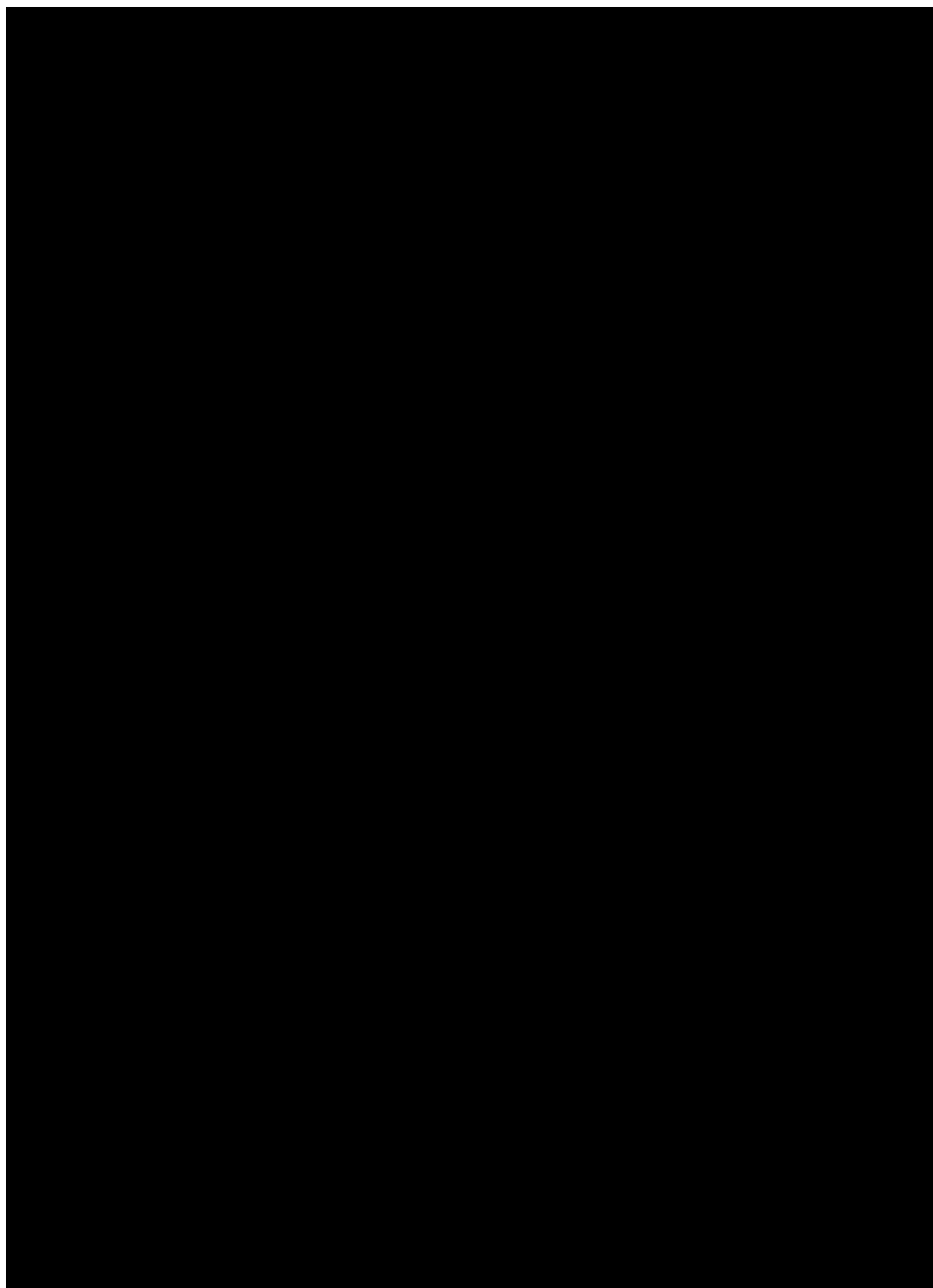
<p>2. Określenie czasu leczenia w programie: Terapia indukująca remisję – infuzja wedolizumabu w 0, 2, 6 tygodniu. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia. Leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednakże nie dłużej niż przez 54 tygodnie od momentu podania pierwszej dawki wedolizumabu w terapii indukcyjnej.</p> <p>3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu: 2) Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze 3) Czynne ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica, posocznica, cytomegalia, listerioza 4) Zakażenia oportunistyczne, takie jak postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa 5) Ciąża lub karmienie piersią 6) Występowanie przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL <p>4. Zakończenie leczenia następuje w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienia działań niepożądanych leczenia lub 2) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. 		<p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 10 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu w częściowej skali Mayo 2) ocena efektywności terapii indukcyjnej w 10 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 3) morfologia z krwi obwodowej z rozmazem; 4) CRP <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

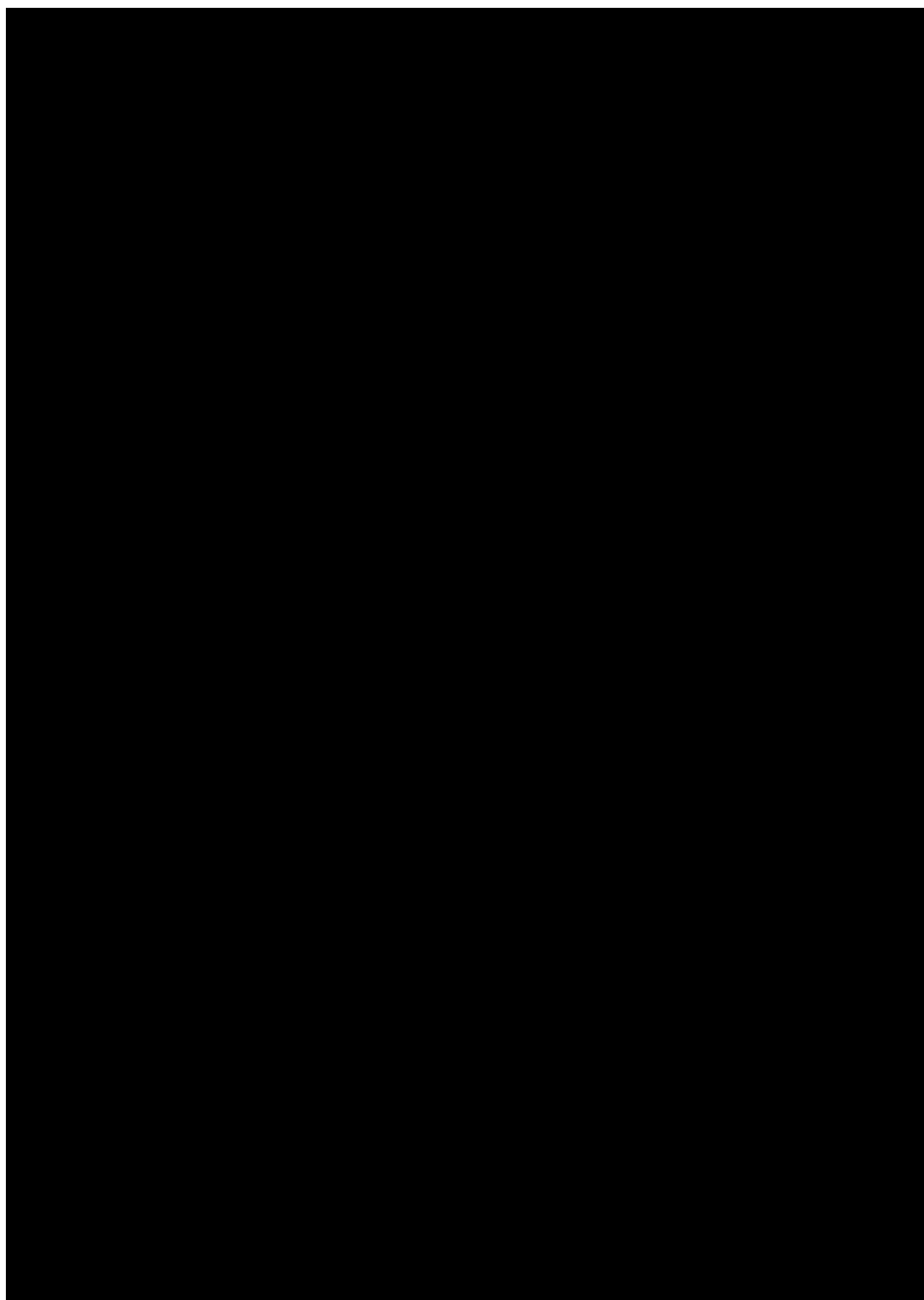
11.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

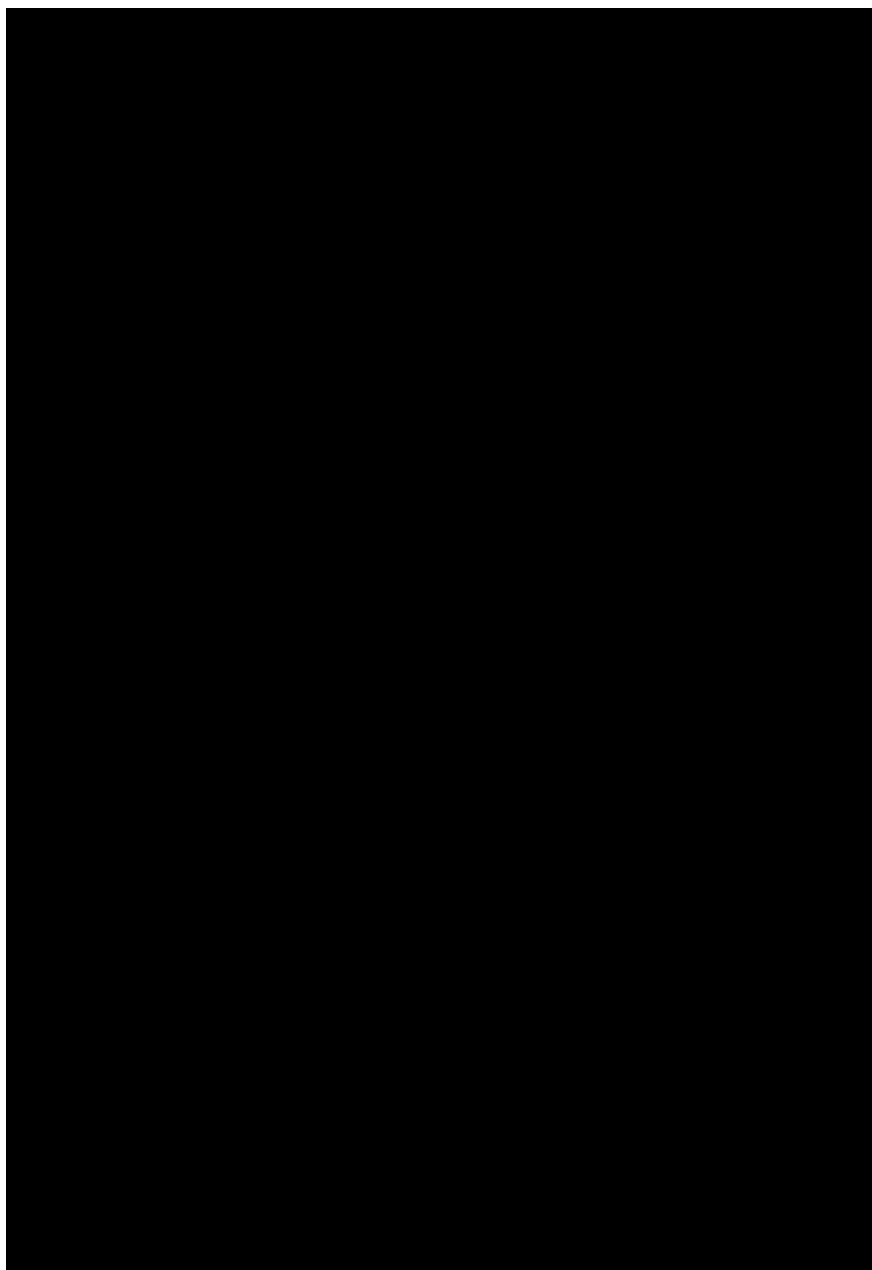
Tabela 15. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

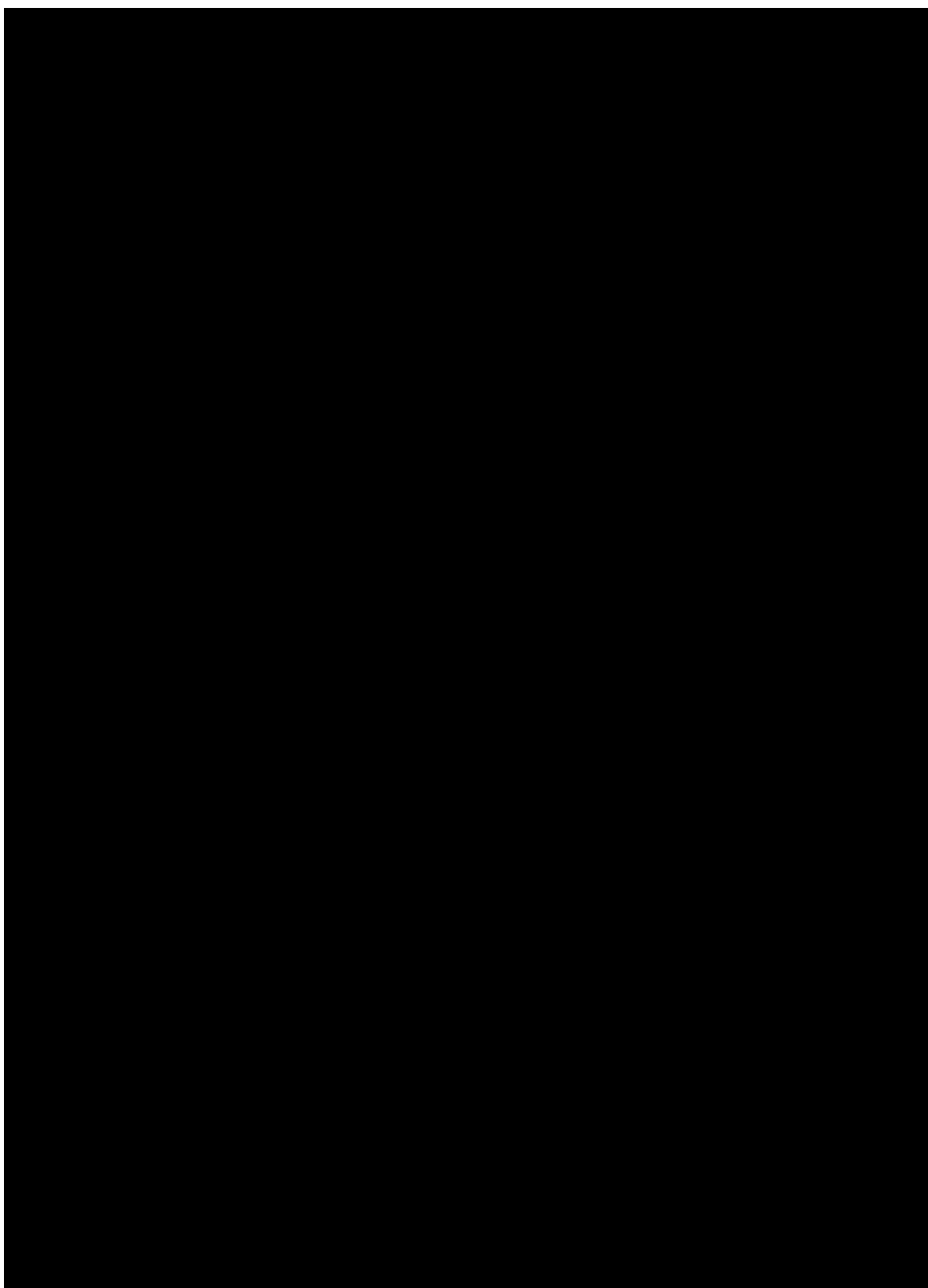
Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 6
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 6.7
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 7

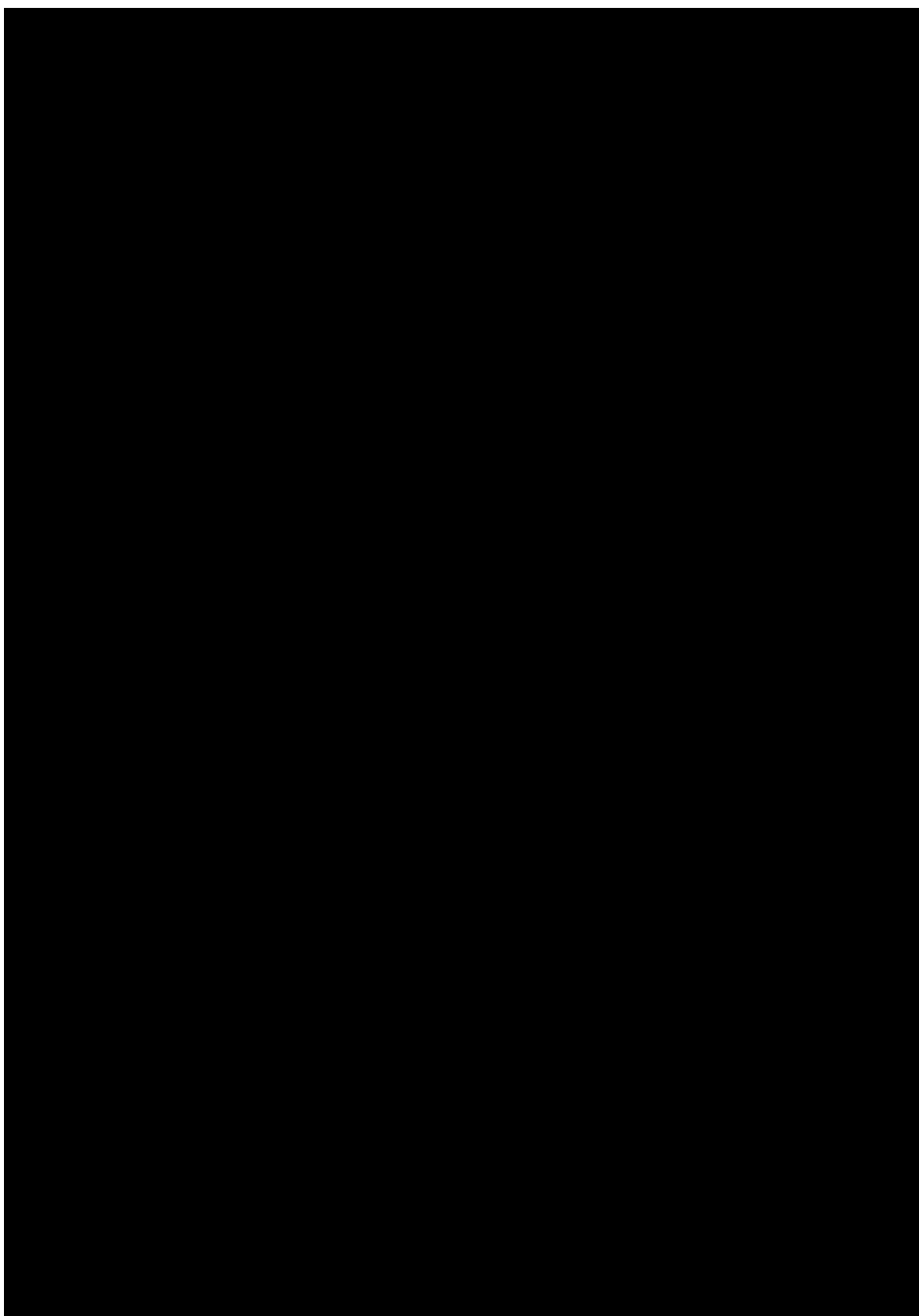
11.4. Ankiety

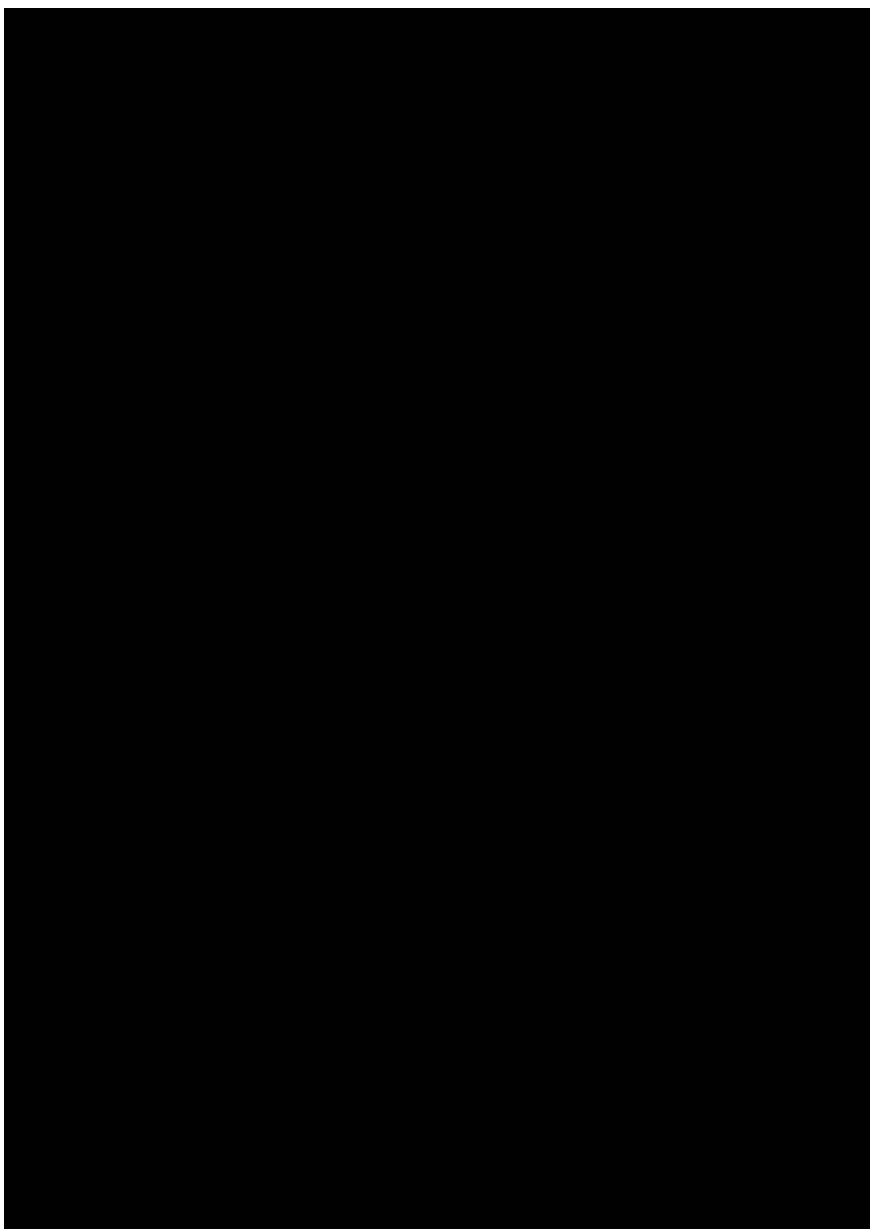


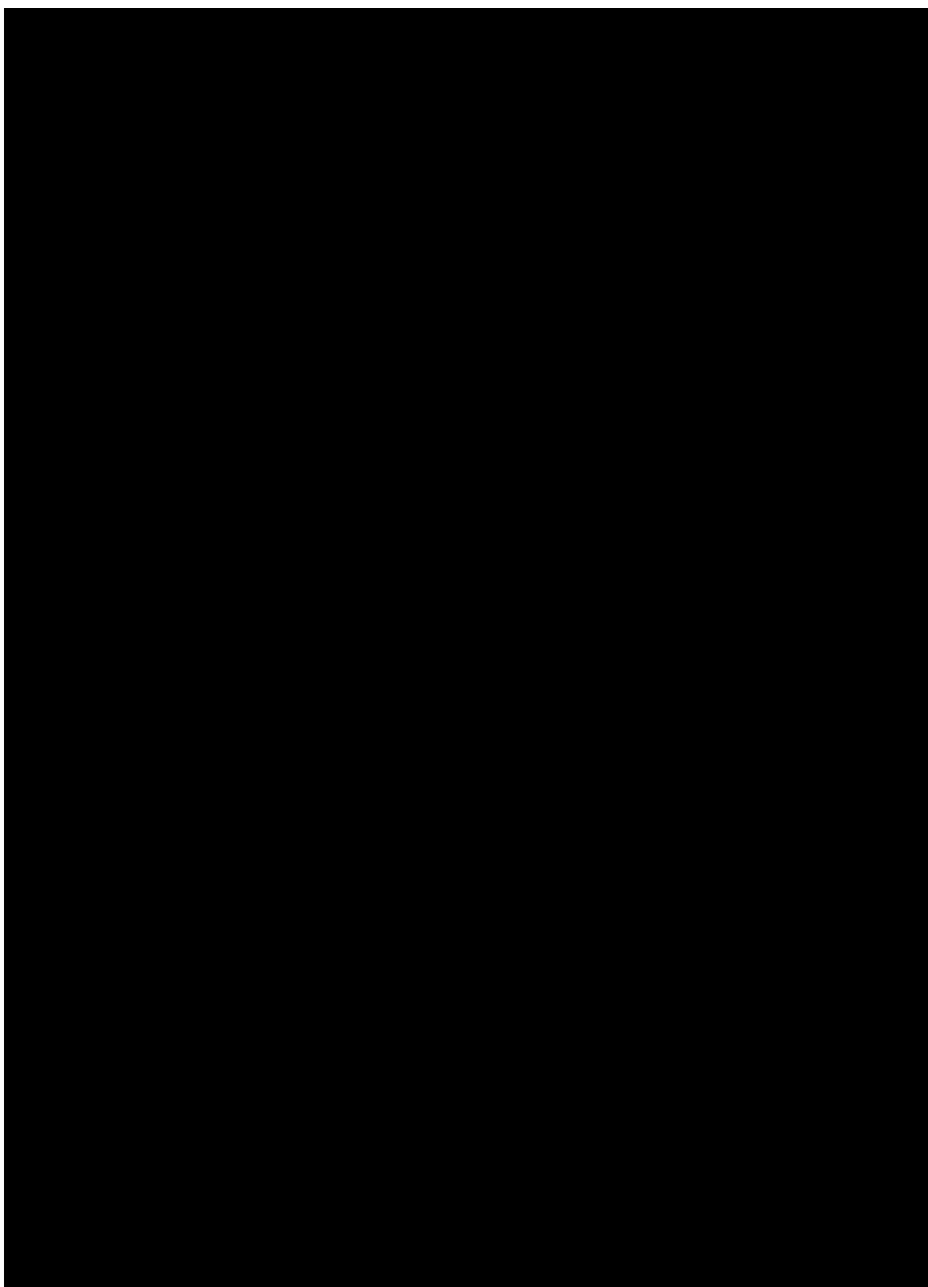


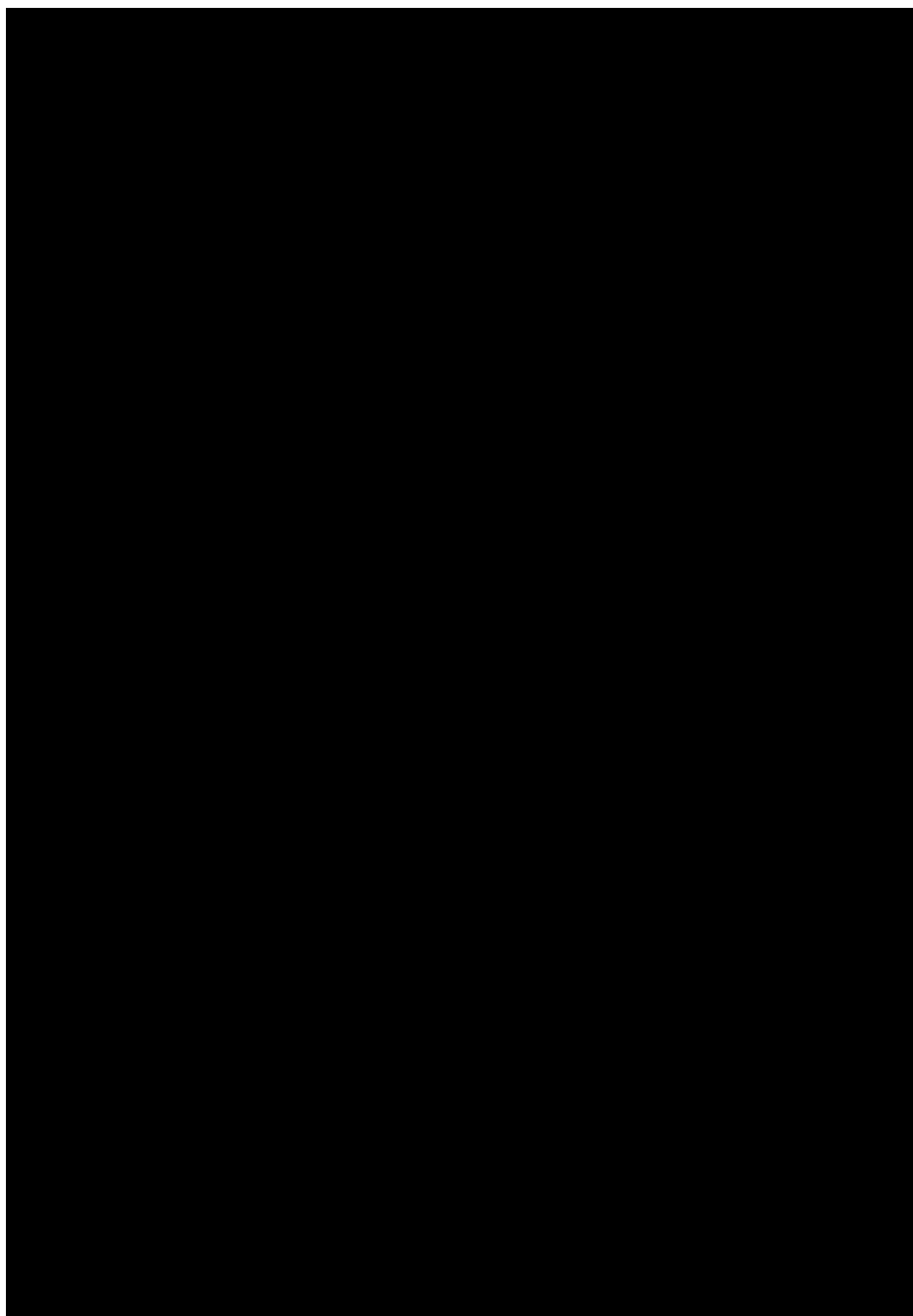


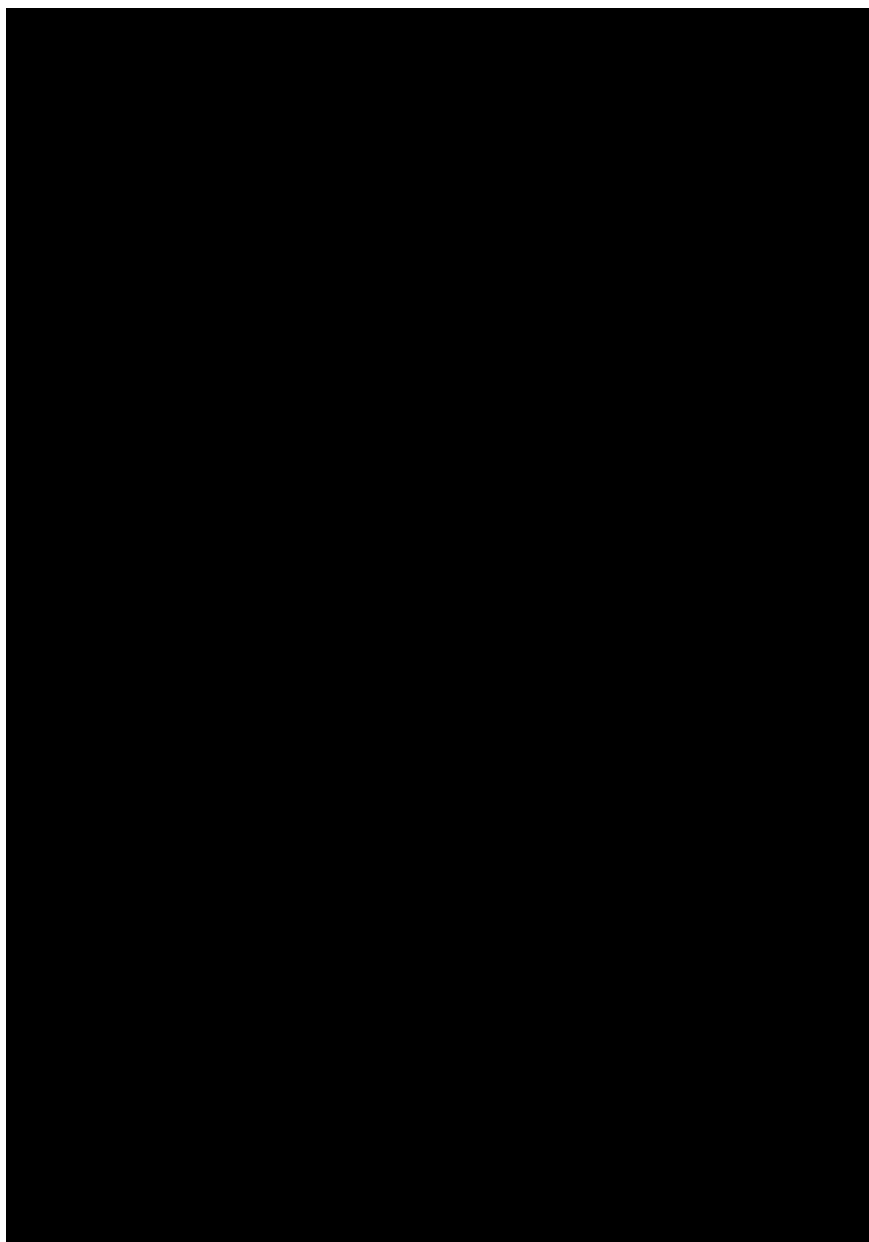












12. Spis tabel

Tabela 1. Statystyki refundacyjne dla infliksymabu	20
Tabela 2. Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®	21
Tabela 3 Nasilenie rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według poszczególnych skal	28
Tabela 4 Skala Sutherlanda (UCDAI)	29
Tabela 5 Skala aktywności klinicznej (CAI).....	29
Tabela 6. Skala Schroedera (skala Mayo).....	30
Tabela 7. Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG ...	31
Tabela 8. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.....	40
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	56
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	62
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Remsima®	68
Tabela 12. Charakterystyka leków stosowanych w ramach leczenia standardowego	70
Tabela 13. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	79
Tabela 14. ECCO 2017: Poziomy dowodów naukowych według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 – wersja skrócona	89
Tabela 15. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Rodzaje wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od rozległości zmian	23
Rysunek 2. Hierarchia intensyfikacji leczenia farmakologicznego chorych na WZJG	37

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)". Analiza weryfikacyjna, nr AOTMiT-OT-4351-32/2015, 2015*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją I ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego "Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K.51)" dla osób dorosłych, Analiza weryfikacyjna, nr AOTMiT-OT-4351-46/2015, 2015*
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Indukcji remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)". Analiza weryfikacyjna, 2012*
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016*
5. Andrzejewska J., Talarska D., Michalak M., Linke K., *Jakość życia osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Analiza porównawcza, Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (5): 251–255*
6. Blonski W., Buchnerb A., Lichtenstein G., *Inflammatory bowel disease therapy: current state-of-the-art, Current Opinion in Gastroenterology 2011,27:346–357*
7. Buchner A., Iwańczak F., *Etiopatogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, Nowa Pediatria 3/2002, s. 174-178*
8. *Charakterystyka produktu leczniczego Azathioprine VIS® (data dostępu 30.09.2016 r.)*
9. *Charakterystyka produktu leczniczego Encortolon®, 5 mg tabletki® (data dostępu 10.06.2016 r.)*
10. *Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio® (data dostępu 10.06.2016 r.)*
11. *Charakterystyka produktu leczniczego Mercaptopurinum Vis 50® mg tabletki® (data dostępu 10.06.2016 r.)*
12. *Charakterystyka produktu leczniczego Remsima® (data dostępu 10.06.2016 r.)*
13. *Charakterystyka produktu leczniczego Salazopyrin EN® (data dostępu 30.09.2016 r.)*
14. *Charakterystyka produktu leczniczego Salofalk 500®, 500 mg, tabletki dojelitowe (data dostępu 10.06.2016 r.)*
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
16. D'Haens G., Sandborn W., Feagan B. i in. *A Review of Activity Indices and Efficacy End*

-
- Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis.* Gastroenterology 2007, 132: 763-786
17. European Medicines Agency, *Assessment report. Entyvio. EMA/CHMP/676643/2013*, 2014
 18. European Medicines Agency, *EMA/381082/2014. EMEA/H/C/002782, Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa*, 2014
 19. Feagan B., Rutgeerts P., Sands B. i in., *Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis*, New England Journal of Medicine, 2013 369 (8) (pp 699-710)
 20. Geboes K, Riddell R, Öst A. i in., *A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis*, Gut. 2000; 47:404-409
 21. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org
 22. Langan R., Gotsch P., Krafczyk M., Skillinge D., *Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment*, Am Fam Physician 2007, 76(9):1323-30
 23. Lewis J., Chuai S., Nessel L., i in., *Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis*. Inflammatory Bowel Diseases 2008, 14(12), 1660–1666
 24. Li D., Collins B., Velayos F. i in., *Racial and Ethnic Differences in Health Care Utilization and Outcomes Among Ulcerative Colitis Patients in an Integrated Health-Care Organization, Inflammatory bowel disease in Asia: A systematic review*, Dig Dis Sci (2014) 59:28
 25. Loftus E., Silverstein M., Sandborn W. i in., *Ulcerative colitis in Olmstead county, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence and survival*. Gut 2000;46:336-43.
 26. Ma C., Crespín M., Proulx M. i in., *Postoperative complications following colectomy for ulcerative colitis: A validation study*, BMC Gastroenterology 2012, 12:39
 27. Medycyna Praktyczna, <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/show.html?id=65244> (data dostępu 11.05.2016 r.)
 28. Medycyna Praktyczna, <http://www.mp.pl/bol/wytyczne/show.html?id=91404> (data dostępu: 11.05.2016 r.)
 29. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikaty DGL: *Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2016-luty 2017)*
 30. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Sprawozdanie za IV kwartał 2015* <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-72016iii,6383.html> (data dostępu 22.07.2016 r.)
-

31. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.*
32. Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W. i in., *Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines*, J Crohns Colitis. 2013 Aug;7(7):556-85
33. Pawełka D., Bednarz W., *Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego*, Gastroenterologia Polska 2009, 16 (6): 465-469
34. Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemon H., *Cytokiny w nieswoistych zapalnych chorobach jelit*, Postępy higieny i medycyny doświadczalnej 2009, 63: 389-394
35. Prideaux L., Kamm M., Cruz P. i in., *Inflammatory bowel disease in Asia: A systematic review*, Journal of Gastroenterology and Hepatology 27 (2012) 1266–1280
36. Radwan P., *Steroidooporność i steroidozależność w nieswoistych chorobach zapalnych jelit*, Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 2, 46–52
37. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
38. Solberg I., Lygren I., Jahnsen J. i in., *Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study)*, Scandinavian Journal Of Gastroenterology Vol. 44 , Iss. 4,2009
39. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 928-934
40. Thapa S., Hadid H., Usman Mi i in., *Predictors of Thiopurine Treatment Failure in Biologic-Naïve Ulcerative Colitis Patients*. Dig Dis Sci. 2016 Jan;61(1):230-7
41. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
42. Yamada T., Hasler W., Inadomi M. i in., *Handbook of Gastroenterology*, 2005

Wytyczne i rekomendacje

43. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 99/2015 z dnia 18 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”*, 2015

-
44. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 100/2015 z dnia 23 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Inflectra (infliksymb), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2015*
 45. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 86/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade (infliksymb) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”, 2012*
 46. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 80/2015 z dnia 8 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)”, 2015*
 47. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymb), kod EAN 5909991086305, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia, 2015*
 48. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Inflectra (infliksymb), kod EAN 5909991078881, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia, 2015*
 49. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 roku w sprawie zasadności finansowania leku Remicade (infliksymb) w ramach program lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51), 2012*
 50. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2015 z dnia 5 października 2015 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab), kod EAN 5909990005055, we wskazaniu: leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K51), 2015*
 51. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Vedolizumab (Entyvio® – Takeda Canada Inc.),*
-

Indication: Ulcerative Colitis, 2015

52. Eder M., Eder P., Bartnik W., Gonciarz M. i in., *New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease*, Prz Gastroenterol 2015, 10 (2): 57-60
53. Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., *Wytuczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego*, Prz Gastroenterol 2013, 8 (1): 1-20
54. GETECCU 2013, *The GETECCU clinical guideline for the treatment of ulcerative colitis: A guideline created using GRADE methodology*, 2013
55. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management*, Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 1–24
56. Haute Autorite de Sante, *Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion, Entyvio® (vedolizumab), anti- α 4 β 7 integrin*, 2015
57. Hertfordshire Medicines Management Committee, *NICE TAG 342 – Vedolizumab for treating moderate to severely active ulcerative colitis*, 2015
58. National Centre for Pharmacoeconomics, *Cost-effectiveness of vedolizumab (Entyvio®) for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) antagonist*, 2015
59. National Institute for Health and Care Excellence, *Inducing remission in people with ulcerative colitis, NICE Pathways*, 2016
60. National Institute for Health and Care Excellence, *Ulcerative colitis: management, NICE clinical guideline 166*, 2013
61. National Institute for Health and Care Excellence, *Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis, Technology appraisal guidance*, 2015
62. Pan Mersey Area Prescribing Committee, *Prescribing Policy Statement Ref: Ps75 Final, VEDOLIZUMAB infusion (Entyvio®) for ulcerative colitis*, 2015
63. Peyrin-Biroulet L., Bouhnik Y, Roblin X. i in., *French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis*, <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.dld.2016.03.029>, To appear in: Digestive and Liver Disease, 2016
64. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document – July 2014 PBAC Meeting, Vedolizumab, injection, 1 x 300 mg vial, Entyvio®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.*
65. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document – March 2015*

-
- PBAC Meeting, Vedolizumab, 300 mg vial, Entyvio®, Takeda Pharmaceuticals Australia*
66. Scottish Medicines Consortium, *Vedolizumab 300 mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio®)*, SMC No. (1045/15), 2015
67. Teixeira F., Hosnec R., Sobrado C., *Management of ulcerative colitis: a clinical update*, J. Coloproctol. (Rio J.) 2015, 35 (4): 230–237
68. Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group 2015, *Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus*, Gastroenterology 2015, 148: 1035–1058
69. World Gastroenterology Organisation, *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease*, sierpień 2015
70. Wspólna Komisja Federalna (G-BA), *Uzasadnienie decyzji Wspólnej Komisji Federalnej w sprawie zmiany wytycznej dotyczącej produktów leczniczych (AM-RL): załącznik XII – decyzje o ocenie użyteczności produktów leczniczych zawierających nowe substancje czynne według § 35a SGB V (kodeks prawa socjalnego, księga V) – wedolizumab*, 2015
-