



IGNORANTIA NOCET

Entyvio[®] (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 29.11.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

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

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	15
2. Metodyka.....	15
3. Uzasadnienie analizowanego problemu decyzyjnego	16
3.1. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	19
4. Uzasadnienie wnioskowanego wskazania.....	20
4.1. Wybór populacji docelowej.....	20
5. Problem zdrowotny	20
5.1. Definicja i klasyfikacja	20
5.2. Etiologia i patogenezę.....	21
5.3. Rozpoznawanie.....	23
5.3.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby	25
5.4. Rokowanie i czynniki rokownicze	28
5.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania oraz monitorowanie postępu choroby	29
5.5.1. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i powikłania.....	29
5.5.2. Wpływ choroby na jakość życia	30
5.5.3. Monitorowanie postępu choroby.....	31
5.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	32
5.7. Aktualne postępowanie medyczne	34

11.1.3. Ekspert 3 – [REDACTED]	108
11.2. Program lekowy: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)	112
11.3. Projekt Programu lekowego: [REDACTED] [REDACTED]	126
11.4. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	129
12. Spis tabel	130
13. Bibliografia.....	132

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6-MP	6-merkaptopuryna
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> – Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii
ADA	adalimumab
AGA	ang. <i>American Gastroenterological Association</i> – amerykańskie stowarzyszenie gastroenterologiczne
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AZA	azatiopryna
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSG	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CD4	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8	ang. <i>cluster of differentiation 8</i> – antygen różnicowania komórkowego 8
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CJSG	ang. <i>Committee of the Japanese Society of Gastroenterology</i> – komitet japońskiej organizacji ds. gastroenterologii
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
GESA	ang. <i>Gastroenterological Society of Australia</i> – Australijskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne
GRKK/PTG	Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HB	ang. <i>Harvey-Bradshaw Index</i> – wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa
HMMC	ang. <i>Hertfordshire Medicines Management Committee</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia związana z chorobą
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

Skrót	Rozwinięcie
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> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INF	infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
JSGE	ang. <i>Japanese Society of Gastroenterology</i> – japońska organizacja ds. gastroenterologii
MAdCAM-1	ang. <i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i> – cząsteczka adhezyjna błon śluzowych-1
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NChZJ	nieswoiste choroby zapalne jelit
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOD2/CARD15	ang. <i>nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 / caspase recruitment domain family</i> – oligomeryzacyjne białka wiążące nukleotydy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – ocena kliniczna dokonana przez lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka
QALY	ang. <i>quality-adjusted life years</i> – lata życia skorygowane jakością
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – instrumenty dzielenia ryzyka
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Survey</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stany 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
WED	wedolizumab
WGO	ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> – Światowa Organizacja 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 Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Entyvio® (WED, wedolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI¹ >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, ang. tumor necrosis factor alpha) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.*

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka).

WYNIKI

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna zaliczana jest do grupy przewlekłych nieswoistych zapaleń jelit. Jej przebieg składa się z okresów zaostrzeń objawów klinicznych występujących na przemian z okresami remisji. Etiologia choroby nie została w pełni poznana. Uważa się, że do powstania przewlekłego procesu zapalnego przewodu pokarmowego przyczyniają się m.in. czynniki środowiskowe, immunologiczne oraz genetyczne. Zmiany zapalne mogą dotyczyć wszystkich odcinków przewodu pokarmowego, stąd objawy kliniczne zależą

¹ ang. Crohn's Disease Activity Index – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

głównie od umiejscowienia tych zmian oraz stopnia ich zaawansowania. Choroba Leśniowskiego-Crohna jest obecnie chorobą nieuleczalną, a zatem rokowanie co do wyleczenia jest niepomyślne. Jakość życia chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit jest znacząco niższa niż w populacji ogólnej, biorąc pod uwagę, iż w czasie swojego życia u co najmniej połowy chorych konieczne jest przeprowadzenie zabiegu operacyjnego. Choroba diagnozowana jest najczęściej w młodym wieku – szczyt zachorowalności przypada między 15. a 25. rokiem życia.

Aktualne postępowanie medyczne

Rodzaj terapii w ChLC powinien zostać dostosowany do aktywności choroby, lokalizacji zmian jelitowych, obecności powikłań, występowania objawów pozajelitowych oraz do odpowiedzi na dotychczasowe leczenie. Celem leczenia indukcyjnego jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz endoskopowej, natomiast celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez konieczności stosowania steroidów, zminimalizowanie liczby zastrzeżeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.

Lekami pierwszego wyboru w osiąganiu remisji w chwili rozpoznania choroby, szczególnie w przypadku postaci umiarkowanej do ciężkiej, są doustne leki steroidowe o działaniu układowym. W momencie stwierdzenia steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów stosuje się leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) lub inhibitory TNF-alfa (tj. adalimumab, infliksymab, certolizumab). W przypadku wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi lub też braku tolerancji terapii lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa, zaleca się zamianę na inny lek z tej grupy. Wedolizumab stanowi zalecaną terapię zarówno u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego jak i w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa. Ponadto, na każdym etapie terapii ChLC powinno się rozważyć przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, szczególnie w razie braku efektów leczenia zachowawczego oraz wystąpienia powikłań (przetoki, zwężenia).

W Polsce podstawowe leki steroidowe oraz ww. leki immunosupresyjne są obecnie finansowane w ocenianym wskazaniu w ramach wykazu leków refundowanych. Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (adalimumab oraz infliksymab) są finansowane w ramach Programu lekowego B.32: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)* oraz Programu lekowego B.32a: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*.

Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla wedolizumabu, stanowią dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), po niepowodzeniu terapii standardowej i/lub inhibitorami TNF-alfa, definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Tak określana populacja w warunkach polskich jest populacją szerszą od definiowanej w ramach obecnego Programu lekowego: Leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna ChLC (ICD-10 K-50). Wybór populacji docelowej został dopasowany do wskazania rejestracyjnego określonego w ChPL.



Interwencja

Substancja czynna produktu Entyvio[®], wedolizumab, należy do nowej grupy leków biologicznych stosowanych u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Wedolizumab należy do grupy leków immunosupresyjnych (selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC²: L04AA33).

Lek ten 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. Poprzez blokowanie alfa-4-beta-7 integryny wedolizumab łagodzi stan zapalny jelita i objawy choroby.

Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (tylko w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu oraz adalimumabu, które działają ogólnoustrojowo. Selektywne działanie wedolizumabu może zapobiegać immunosupresji układowej, a tym samym pozwala oczekiwać niższej częstości niepożądanych skutków działania ogólnoustrojowego i cechuje się w tym kontekście korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

² klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Komparatory

Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce leczenie dorosłych chorych z ChLC po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa odbywa się obecnie w ramach programu lekowego: *Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*. W ramach tego programu finansowana jest terapia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa (ADA i INF). Populacją kwalifikującą się do programu są przede wszystkim chorzy >18. roku życia, z ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik CDAI>300 punktów), u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa (finansowanych w ramach tego programu lekowego), lub też w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia. W przypadku chorych z umiarkowanym nasileniem ChLC leki z grupy inhibitorów TNF-alfa nie są finansowane, a jedynym finansowanym leczeniem jest terapia standardowa, do której zalicza się aminosalicylany, kortykosteroidy oraz tiopuryny (azatiopryna, merkaptopuryna). Co więcej u chorych z umiarkowanym nasileniem choroby, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia standardowego i/lub lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa ze względu na wskazania rejestracyjne, aktualne wytyczne kliniczne, jak również oceniane w ostatnim czasie przez AOTMiT wnioski refundacyjne dotyczące zasadności finansowania infliksymabu w populacji chorych z umiarkowaną postacią ChLC, jako dodatkowy komparator przyjęto ADA i INF.

Wnioskowanym okresem terapii dla wedolizumabu w ramach programu lekowego są 24 miesiące. W ramach obecnie obowiązującego programu lekowego 24-miesięczna terapia dostępna jest dla chorych leczonych biologicznymi lekami biopodobnymi infliksymabu. Terapia adalimumabem ograniczona jest natomiast do 12 miesięcy. Zapisy refundacyjne nie wprowadzają natomiast ograniczeń czasowych dla leczenia standardowego.

W związku z powyższymi komparatorami dla wedolizumabu w leczeniu dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów) po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub terapii inhibitorami TNF-alfa jest:

- ⊕ **leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany) – wyłącznie w populacji chorych z umiarkowanym nasileniem choroby;**
- ⊕ **infliksymab;**
- ⊕ **adalimumab.**

Efekty zdrowotne

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

- ⊗ remisja i odpowiedź kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów;
- ⊗ jakość życia;
- ⊗ parametry laboratoryjne;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych.

Rodzaj i jakość dowodów

Zakładanym wynikiem przeglądu systematycznego, który zostanie przeprowadzony w ramach analizy klinicznej będzie odnalezienie badań pierwotnych porównujących 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

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), po niepowodzeniu terapii standardowej i/lub inhibitorami TNF-alfa. Tak określana populacja w warunkach polskich jest populacją szerszą od definiowanej w ramach obecnego *Programu lekowego: Leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna ChLC (ICD-10 K-50)*. Wybór populacji docelowej jest spójny ze wskazaniem rejestracyjnym określonym w ChPL.

W Polsce obecnym standardem postępowania w terapii umiarkowanej postaci ChLC jest leczenie standardowe, natomiast w przypadku niepowodzenia tej formy leczenia oraz równoczesnym rozpoznaniu ciężkiego nasilenia choroby (CDAI>300), stosowany jest adalimumab lub infliksymab. W sytuacji niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa dostępnymi w ramach Programu lekowego, chorzy ponownie stosują wyłącznie leczenie standardowe. W razie finansowania wedolizumabu chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego będą mieli zapewniony szybszy dostęp do wyspecjalizowanej terapii

biologicznej, a w przypadku chorych z ciężkim nasileniem choroby, dostęp do alternatywnej opcji leczenia o odmiennym mechanizmie działania niż aktualnie stosowane inhibitory TNF-alfa.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa wedolizumabu względem wybranych komparatorów tj. leczenia standardowego, adalimumabu i infliksymabu.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że istnieją badania bezpośrednio porównujące interwencję badaną z jednym z przyjętych komparatorów (leczenie standardowe). Odnaleziono dwa randomizowane, podwójnie zaślepione badania przeprowadzone w populacji chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: badanie *GEMINI II* oraz *GEMINI III*, w których porównywano wedolizumab + leczenie standardowe z leczeniem standardowym (placebo). Odnaleziono także publikację opisującą długookresowe stosowanie wedolizumabu (badanie *GEMINI LTS*), w którym uczestniczyli również chorzy z badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III*.

Niemniej jednak nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących WED względem pozostałych komparatorów: adalimumabu i infliksymabu. Dlatego też w ramach analizy klinicznej wykonany zostanie kolejny przegląd systematyczny badań pierwotnych dla komparatorów.

Na podstawie wstępnego wyszukiwania odnaleziono szereg badań randomizowanych zarówno dla adalimumabu jak i infliksymabu w populacji dorosłych chorych z ChLC z grupą kontrolną placebo. Dlatego też wykonana zostanie próba porównania pośredniego wedolizumabu względem adalimumabu i względem infliksymabu, z uwzględnieniem placebo jako wspólnej referencji. Badania dla ADA i INF zostaną szczegółowo przeanalizowane pod względem metodyki, kryteriów włączenia oraz stosowanej interwencji, tak, aby porównania z wedolizumabem dostarczyły kompletnych i wiarygodnych wyników o jak najwyższej jakości.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Entyvio® (wedolizumab) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Entyvio® (wedolizumab) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. 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.

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, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Entyvio® (WED, wedolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI³ >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, ang. *tumor necrosis factor alpha*)⁴, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* [44] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ 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

³ ang. *Crohn's Disease Activity Index* – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

⁴ Populację docelową stanowią chorzy spełniający kryteria włączenia do obecnego *Programu lekowego Leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna ChLC (ICD-10 K-50)*

analizy według schematu populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka (PICOS, ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka):

- ⊗ 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).

3. Uzasadnienie analizowanego problemu decyzyjnego

Nieswoiste choroby zapalne jelit, do których należą choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), mają przewlekły i nawrotowy charakter, co oznacza, że od momentu pojawienia się pierwszych objawów, fazy remisji oraz zaostrzeń przeplatają się i 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 mogących prowadzić do zgonu.

Szczyt zachorowań na ChLC najczęściej przypada między 15.-25. rokiem życia, choć pierwsze objawy 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. W chorobie Leśniowskiego-Crohna zmiany zapalne obejmują wszystkie warstwy jelita i mogą dotyczyć wszystkich odcinków przewodu pokarmowego.

Podstawowymi lekami pierwszego rzutu stosowanych u chorych z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem choroby są glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym. Leki z tej grupy zaburzają czynność praktycznie wszystkich narządów i układów poprzez wpływ na

gospodarkę wodno-elektrolitową, węglowodanową, białkową, obrót kostny czy odpowiedź immunologiczną. Prowadzi to do powstania często nieodwracalnych działań niepożądanych, dlatego też leczenie tymi lekami powinno być prowadzone jak najkrócej.

Do leczenia standardowego zalicza się również aminosalicylany oraz leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn. Aminosalicylany stanowią odpowiednią terapię u chorych z łagodnym nasileniem choroby, jak również mogą stanowić leczenie uzupełniające. Natomiast leki z grupy tiopuryn uznaje się za kolejną opcję terapeutyczną w przypadku steroidooporności oraz jako leki pierwszego rzutu w leczeniu podtrzymującym. Stosowanie leków z grupy tiopuryn wiąże się z ryzykiem wystąpienia takich działań niepożądanych jak: supresja szpiku kostnego (odwracalna, dawkozależna), uszkodzenie wątroby, nerek, ostre zapalenie trzustki. Dlatego też leczenie tiopurynami wymaga stałego i regularnego monitorowania morfologii krwi obwodowej oraz funkcji wątroby i nerek.

ChLC stanowi ogromne obciążenie także dla zdrowia psychicznego chorego, ponieważ jej nasilenie wiąże się z objawami powszechnie uznawanymi za krępujące, ale także ze względu na stale istniejące, wysokie ryzyko wielokrotnego leczenia operacyjnego, najczęściej spowodowanego powikłaniami choroby, takimi jak: ropnie i przetoki na powłoki brzucha czy w okolicy okołodobykowej. W przebiegu ChLC obejmującego okrężnicę, obciążeniem dla chorych jest też większe niż w populacji ogólnej ryzyko rozwoju raka jelita grubego. Choroba często powoduje wycofanie się chorego z życia zawodowego oraz społecznego.

Standardem postępowania w lekkich i umiarkowanych zaostrzeniach jest terapia lekami z grupy aminosalicylanów, lekami immunosupresyjnymi i/lub kortykosteroidami⁵. 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 podtrzymania – w przypadku ChLC o ciężkim nasileniu istnieje możliwość leczenia infliksymabem (INF) do 24 miesięcy lub adalimumabem (ADA) do 12 miesięcy. Po

⁵steroidozależność i steroidooporność występuje odpowiednio u 20–45% i 20–30% chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit [41], około 53-55% chorych leczonych tiopurynami nie uzyska zadowalającej odpowiedzi na leczenie [32]

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, często wykonuje się zabiegi operacyjne. Pomimo dostępności coraz bardziej zaawansowanych leków biologicznych, jest to konieczne u co najmniej 7 na 10 chorych. Jako główne wskazania do wykonywania zabiegów wymienia się: niepowodzenie terapii, zmiany strukturalne w jelicie, wytworzenie się przetok lub zwężeń, nowotwór jelita lub sytuacje nagłe. Najczęściej operacje obejmują resekcję w obrębie jelita cienkiego. Natomiast coraz rzadziej wykonuje się radykalne zabiegi, w miejsce których stosuje się zabiegi oszczędzające. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach podejmowane są decyzje kliniczne zmierzające do wykonania resekcji większych odcinków jelita, a także wytworzenie stomii (wyłonienie sztucznego odbytu na powłoki jamy brzusznej). Wykonywane zabiegi wpływają na stan psychiczny chorego. Mogą również sporadycznie powodować zaburzenia trzymania stolca, czy impotencję u mężczyzn ponieważ są przeprowadzane w okolicach zwieraczy. Z reguły też wymagają od chorych wprowadzenia stałych zmian w diecie [33, 48].

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 [2].

W ramach Programu Lekowego: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10⁶ K50 [39])* finansowaniem objęte są ADA oraz INF, należące do leków z grupy inhibitorów TNF-alfa. Są one finansowane głównie w leczeniu dorosłych chorych z ChLC o ciężkim nasileniu, definiowanym jako wynik w skali klasyfikacji aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI, ang. *Crohn's Disease Activity Index*) >300 punktów. 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 jednak u części chorych w ogóle nie obserwuje się odpowiedzi już od początku terapii, a część chorych z upływem czasu traci pierwotnie korzystną odpowiedź

⁶ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

na leczenie. 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 [79].

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 chorych z ChLC po niepowodzeniu terapii standardowej i/lub inhibitorami TNF-alfa zapewni możliwość zastosowania alternatywnej terapii o korzystnym profilu bezpieczeństwa w ramach programu lekowego, a także zapewni wcześniejszy dostęp do leczenia biologicznego również u chorych z umiarkowanym nasileniem objawów choroby. To z kolei dla wielu młodych ludzi, aktywnych społecznie i zawodowo, oznacza możliwość lepszego doboru terapii oraz szybszego powrotu do sprawności i pełnej funkcjonalności życiowej. Jednocześnie wprowadzenie nowoczesnej terapii o selektywnym charakterze działania zwiększa bezpieczeństwo terapii. Wpisuje się to w cel leczenia chorych z ChLC, tj. uzyskanie u chorego potwierdzonego endoskopowo stanu tzw. głębokiej remisji klinicznej, najlepiej bez podawania kortykosteroidów, które przyczyniają się do wielu przewlekłych powikłań.

3.1. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Populacja docelowa została wyselekcjonowana na podstawie analizy wyników badań *GEMINI II* i *GEMINI III* (badania rejestracyjne) zidentyfikowanych w ramach wstępnego przeglądu niesystematycznego oraz na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®* (ChPL). Wskazana populacja docelowa została wyodrębniona tak, aby jak najlepiej wpisać się w potrzeby chorych z ChLC, uwzględniając zapisy wytycznych krajowych i zagranicznych. Tym samym populację docelową określono jak poniżej.

4. Uzasadnienie wnioskowanego wskazania

4.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla wedolizumabu, określoną we wniosku refundacyjnym, stanowią dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), po niepowodzeniu terapii standardowej i/lub inhibitorami TNF-alfa, definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Tak określana populacja w warunkach polskich jest populacją szerszą od definiowanej w ramach obecnego *Programu lekowego: Leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna ChLC (ICD-10 K-50)*. Wybór populacji docelowej jest spójny ze wskazaniem rejestracyjnym określonym w ChPL.

Oszacowanie populacji docelowej znajduje się w rozdziale 5.6, natomiast szczegółowe obliczenia zamieszczono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

5. Problem zdrowotny

5.1. Definicja i klasyfikacja

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) należy do grupy zapalnych chorób przewodu pokarmowego. Wraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zalicza się do grupy przewlekłych nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ). ChLC cechuje duża różnorodność objawów, obrazu klinicznego i zmian patologicznych. Zmiany chorobowe mają charakter ogniskowy i mogą obejmować wszystkie warstwy ściany całego przewodu pokarmowego. Często występują także zmiany okołodobytowe, pozajelitowe i objawy ogólnoustrojowe [4, 30, 50].

ChLC zazwyczaj charakteryzuje naprzemienne występowanie okresów zaostrzeń i remisji. Częstość występowania zaostrzeń, czas trwania remisji oraz skłonność do występowania powikłań różnią się u poszczególnych chorych. Dotychczas nie udało się ustalić czynników, które w sposób pewny pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania [34].

Wyróżniamy dwa typy ChLC:

- ⊗ ograniczony – zmiany chorobowe znajdują się na odcinku jelita nieprzekraczającym 30 cm, najczęściej w okolicy krętniczo-kątniczej;
- ⊗ rozlany – zmiany obejmują powyżej 100 cm jelita cienkiego [34].

Wyróżnia się również 3 postacie ChLC: zapalną, zwężającą oraz przetokową (penetrującą). Zgodnie z wynikami badań postać zapalna często podlega przekształceniu w pozostałe postaci choroby. Umieszczenie zmian makroskopowych ma wartość prognostyczną w stosunku do późniejszego przebiegu klinicznego choroby. Lokalizacja wyłącznie w jelicie cienkim związana jest częściej z postacią zwężającą, a umiejscowienie zmian wyłącznie w okrężnicy zazwyczaj powikłane jest postacią przetokową [26].

Ponadto wyróżnia się rzuty choroby o nasileniu ciężkim, umiarkowanym lub łagodnym. Szczegółowo aspekt ten opisano w Rozdziale 5.3.

5.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby nie została w pełni poznana. Uważa się, że do powstania przewlekłego procesu zapalnego przewodu pokarmowego przyczyniają się m.in. czynniki środowiskowe, immunologiczne oraz genetyczne. Uszkodzenie zaczyna się w błonie śluzowej jelita, natomiast z czasem dochodzi do zajęcia całej ściany jelita, co może powodować powstanie przetok, ropni i zwężeń. Cechą charakterystyczną ChLC jest jej fazowy przebieg, tj. okresy zaostrzeń objawów klinicznych występują na przemian z okresami remisji choroby [34, 35, 50].

Uważa się, że na wystąpienie ChLC mogą wpływać następujące czynniki:

Czynniki środowiskowe:

- ⊗ zamieszkiwanie w krajach wysoko rozwiniętych – nieswoiste zapalenia jelit są najbardziej rozpowszechnione w krajach wysoko rozwiniętych np. w Stanach Zjednoczonych czy w Anglii, co prawdopodobnie związane jest z zanieczyszczeniem środowiska przemysłowymi substancjami chemicznymi oraz ze stresującym trybem życia;
- ⊗ dobre warunki sanitarne – istnieje przekonanie, że dobre warunki higieniczne wpływają na zmiany flory jelitowej poprzez zwiększenie narażenia na działanie niektórych bakterii, co może być czynnikiem ryzyka wystąpienia ChLC;

- ⊗ dieta – istnieją dowody na to, że np. dieta wysokotłuszczowa zwiększa ryzyko wystąpienia ChLC. Niektóre doniesienia wskazują także, iż spożywanie żywności typu *fast-food* zwiększa 3-4-krotnie ryzyko zachorowania na NChZJ;
- ⊗ palenie papierosów – palenie tytoniu jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ChLC. Co więcej u czynnych palaczy, u których rozwinęła się ChLC widoczny jest cięższy przebieg choroby, z wyższą nawrotowością, częstszymi interwencjami chirurgicznymi oraz większym zapotrzebowaniem na stosowanie leków immunosupresyjnych;
- ⊗ siedzący tryb życia (pracy) – uważa się, że praca fizyczna na powietrzu zmniejsza ryzyko wystąpienia NChZJ, natomiast praca siedząca w warunkach domowych zwiększa to ryzyko [24, 50, 57].

Czynniki genetyczne:

- ⊗ występowanie NChZJ wśród członków rodziny – ryzyko jest zwiększone u krewnych w I lub II linii oraz w przypadku rodzeństwa bliźniaczego. Ponadto od wielu lat podnoszony jest fakt rodzinnego występowania ChLC. Wielu autorów uznało za możliwe istnienie predyspozycji genetycznych na działanie czynników szkodliwych pochodzenia egzogenego;
- ⊗ mutacje genu oligomeryzacyjnych białek wiążących nukleotydy (NOD2/CARD15, ang. *nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 / caspase recruitment domain family*) – o podatności na zachorowanie na NChZJ mają potencjalnie decydować geny zlokalizowane na chromosomach: 1., 5., 6., 12., 14., 16. i 19. Mutacje genu NOD2/CARD15 położonego na chromosomie 16. zwiększają 20-40-krotnie ryzyko zachorowania na ChLC oraz warunkują wcześniejszy początek choroby;
- ⊗ pochodzenie etniczne – choroba Leśniowskiego-Crohna częściej występuje u osób rasy białej. Ponadto w Stanach Zjednoczonych stwierdza się ją 3-5 razy częściej u Żydów aszkenazyjskich niż u przedstawicieli pozostałych grup etnicznych. W sumie przemawia to za tym, że istnieją wrodzone predyspozycje genetyczne do zachorowania na chorobę Leśniowskiego-Crohn'a [20, 24, 50, 57].

Inne czynniki:

- ⊗ przyjmowanie niektórych leków – istnieją badania, które sugerują, że przyjmowanie antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub środków antykoncepcyjnych może nieznacznie zwiększyć ryzyko wystąpienia ChLC [24, 57].

Patomechanizm

Patomechanizm choroby nie został dobrze poznany. Uważa się jednak, że śluzówkowy układ immunologiczny jelit, aktywowany przez antygeny pokarmowe lub bakteryjne może odgrywać kluczową rolę w patogenezie ChLC. Nie wyklucza się również wpływu nieprawidłowej flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym chorego. W chorobie tej bowiem zanika naturalna tolerancja na niektóre antygeny bakterii flory jelitowej, zależna najprawdopodobniej od zachodzących w grasicy procesów wiodących do apoptozy autoreaktywnych limfocytów rozpoznających antygeny, znajdujące się fizjologicznie w przewodzie pokarmowym. Zapalenie rozwija się w efekcie dysfunkcji śluzówkowego układu immunologicznego i reakcji krzyżowych z antygenami bakteryjnymi i antygenami komórek nabłonka. Pozostające w mikrokrążeniu śluzówkowym limfocyty B i T, jak również komórki tuczne, makrofagi, eozynofile i neutrofile, przechodzą do tkanek objętych zapaleniem, ulegając dalszej aktywacji i stymulując lokalny proces zapalny. Procesy niszczenia błony śluzowej jelita przebiegają ze zwiększeniem liczby efektorowych komórek układu limfatycznego we krwi obwodowej. Należą do nich aktywowane limfocyty T antygenu różnicowania komórkowego 4 (CD4, ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4) (wśród których dominują limfocyty Th1 produkujące interferon γ , interleukinę 2 oraz czynnik martwicy nowotworów alfa, charakterystyczne dla komórkowej odpowiedzi immunologicznej), limfocyty antygenu różnicowania komórkowego 8 (CD8, ang. *cluster of differentiation 8*) i cytotoksyczne, nabłonkowe limfocyty cytolityczne oraz limfocyty T zawierające białko porotwórcze [20].

Zjawiskami, których rolę także podkreśla się w patogenezie NChZJ są: zjawisko angiogenezy (proces tworzenia naczyń krwionośnych) i antyangiogenezy (proces uniemożliwiający rozwój naczyń krwionośnych). W wycinkach tkankowych pobranych od chorych wykazano zaburzenia mikrounaczynienia błony śluzowej jelit, szczególnie w miejscach gdzie toczył się aktywny proces zapalny. W ostatnich latach w patomechanizmie zmian NChZJ podkreśla się również rolę komórek tucznych (mastocytów). Zaobserwowano zwiększoną ich liczbę w błonie śluzowej jelit oraz zwiększenie stężenia wydzielanych przez nie substancji (histamina, tryptaza, interleukina-16, substancja P, heparyna) u osób chorych w porównaniu z osobami zdrowymi. Oprócz wszystkich wymienionych zaburzeń należy pamiętać także o procesie fibroogenezy (włóknienia), który jest jednak wtórnym mechanizmem względem przewlekłego procesu zapalnego w ścianie jelit [49].

5.3. Rozpoznawanie

Obecnie nie ma jednoznacznych kryteriów rozpoznania ChLC. Ze względu na zróżnicowaną symptomatologię oraz nawrotowy charakter, rozpoznanie choroby może być bardzo trudne. Jak wskazują informacje zawarte w polskich wytycznych klinicznych opracowanych przez Grupę Roboczą Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (GRKK/PTG), rozpoznanie opiera się na całokształcie obrazu klinicznego oraz na wynikach badań dodatkowych [34].

Rozpoznanie powinno się opierać na ocenie makro- i mikroskopowej przewodu pokarmowego. Badania przedmiotowe, endoskopowe i radiologiczne oraz ocena śródoperacyjna umożliwiają identyfikację zmienionych zapalnie odcinków jelita. Przed rozpoznaniem ChLC konieczne jest wykonanie diagnostyki eliminacyjnej innych chorób o podobnym obrazie klinicznym (choroba trzewna, jersinioza, gruźlica, choroby rozrostowe, niektóre zakażenia bakteryjne i wirusowe) [34, 50].

Do podstawowych badań laboratoryjnych zalicza się: morfologię krwi obwodowej, wykładniki stanu zapalnego, tj. stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C Reactive Protein*), kalprotektyna w stolcu, a także wykładniki stanu odżywienia i zaburzeń wchłaniania (np. stężenie białka całkowitego i albumin, żelaza) [34].

Badania endoskopowe

Podstawowym badaniem endoskopowym w diagnostyce ChLC jest kolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego (z pobraniem wycinków). Przyjmuje się, że każdemu choremu z rozpoznaną ChLC powinno się wykonać gastroskopię, której celem jest ocena ewentualnych zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Wartość diagnostyczną ma szczególnie stwierdzenie zmian o charakterze brukowania błony śluzowej, zmian odcinkowych, zlokalizowanych w końcowym odcinku jelita krętego oraz okołodobytych. Badanie endoskopowe umożliwia także ocenę aktywności choroby. Anatomiczne kryteria ciężkości choroby obejmują głębokie owrzodzenia lub rozległe występowanie nadżerek i płytkich owrzodzeń [34, 50].

Typowy obraz endoskopowy, po wykluczeniu innych przyczyn objawów klinicznych, jest wystarczający do rozpoznania ChLC i rozpoczęcia leczenia. Potwierdzenie histopatologiczne z wycinków pobranych w trakcie badań endoskopowych uzyskuje się jedynie u mniej niż 1/3 chorych. Prawidłowy wynik kolonoskopii nie wyklucza jednak ChLC. Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego powinna także obejmować ocenę części zaopuszkowej dwunastnicy wraz z pobraniem wycinków z tej okolicy (diagnostyka choroby trzewnej).

W jelicie cienkim rozpoznanie ChLC zwykle przeprowadza się na podstawie badań radiologicznych – tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego [34, 50].

Kontrastowe badania radiologiczne

U wszystkich chorych z podejrzeniem ChLC należy wykonać badanie rentgenograficzne jelita cienkiego i grubego. W typowych przypadkach badania te ujawniają odcinkowe zmiany jelita cienkiego lub grubego, w tym: pojedyncze lub mnogie zwężenia, charakterystyczne, głębokie owrzodzenia, dające obraz „kolców róży” lub „spinek do mankietów” oraz przetoki [50].

Ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny

Badania te umożliwiają uwidocznienie ściany jelita, ocenę jego grubości i szerokości światła. Główną zaletą tych metod obrazowania w porównaniu z badaniami radiologicznymi jest możliwość ujawnienia zmian położonych poza światłem przewodu pokarmowego, zwłaszcza ropni i przetok. Czułość tych metod określa się w granicach 80% [50].

Optymalnym badaniem diagnostycznym w ocenie zmian okołodobytowych jest rezonans magnetyczny. Ultrasonografia transrektalna może być cennym badaniem uzupełniającym [34].

Enterografia lub enterokliza w rezonansie magnetycznym i tomografia komputerowa są optymalnymi badaniami obrazowymi w ocenie zmian zapalnych, zwężeń i przetok w jelicie cienkim. Wskazane jest jednakże ograniczenie wykonywania tomografii komputerowej do niezbędnego minimum [34].

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

Ocenie mikroskopowej poddaje się wycinki pobrane w trakcie endoskopii (ich wartość jest ograniczona, ponieważ zawierają one jedynie powierzchowne warstwy jelita – błonę śluzową i podśluzową) oraz pełnościennie preparaty operacyjne (badanie znacznie bardziej wiarygodne). Stwierdzenie odcinkowego, pełnościennego, ziarniniakowego procesu zapalnego jelita pozwala na rozpoznanie ChLC [34, 50].

5.3.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby

Do oceny aktywności klinicznej choroby stosuje się wiele skal, które są oparte na ocenie objawów klinicznych oraz na prostych testach laboratoryjnych. W niniejszej analizie przedstawione zostaną: CDAI, klasyfikacja wiedeńska, klasyfikacja montrealaska, wskaźnik aktywności Harvey’a-Bradshawa (HB, ang. *Harvey-Bradshaw Index*) oraz skala oceny

klinicznej dokonanej przez lekarza (PGA, ang. *Physician's Global Assessment*). Spośród nich najpopularniejszą jest klasyfikacja CDAI [4, 34].

Ocena aktywności choroby na podstawie zwalidowanej skali CDAI została oparta na parametrach, takich jak: liczba płynnych stolców, bóle brzucha, ogólne samopoczucie, występowanie objawów i powikłań pozajelitowych, potrzeba zażywania środków przeciwbólowych, obecność wyczuwalnego guza w jamie brzusznej, wartość hematokrytu oraz masa ciała. Obliczanie liczby punktów w skali stopniowanej opiera się na 7-dniowej obserwacji chorego. Łączna liczba punktów możliwych do uzyskania zawiera się w przedziale od 0 do 600 [4].

Na podstawie wartości skali CDAI klasyfikuje się chorobę jako aktywną lub będącą w remisji, a dodatkowo w ramach choroby aktywnej, ze względu na nasilenie objawów klinicznych, wyróżnia się postać łagodną (CDAI=150-220 punktów), umiarkowaną (CDAI=220-450 punktów) i ciężką (CDAI>450 punktów) [4, 34].

Klasyfikację aktywności choroby na podstawie skali CDAI przedstawiono w poniższej tabeli [53].

Tabela 1
Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie skali CDAI

Aktywność choroby	Postać	CDAI [punkty]	Charakterystyka
Remisja	n/d	poniżej 150	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorego nie występują objawy lub chory nie wykazuje powikłań zapalnych; ⊗ chorzy, którzy odpowiedzieli na zastosowane leczenie.
Choroba aktywna	Łagodna	150-220	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chory leczony ambulatoryjnie, jedzący i pijący, utrata masy ciała poniżej 10%; ⊗ brak objawów niedrożności, gorączki, odwodnienia, wyczuwalnego oporu lub tkliwości w obrębie jamy brzusznej; ⊗ stężenie białka C-reaktywnego zwykle powyżej górnej granicy normy.
	Umiarkowana	220-450	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ sporadyczne wymioty lub utrata masy ciała powyżej 10%; ⊗ nieskuteczne leczenie choroby w postaci łagodnej lub tkliwy opór; ⊗ brak jawnej niedrożności; ⊗ stężenie CRP powyżej górnej granicy normy.
	Ciężka	powyżej 450	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniszczenie organizmu – wskaźnik masy ciała (BMI, ang. <i>body mass index</i>) poniżej 18 kg/m² lub ⊗ dowody na istnienie niedrożności lub ropnia; ⊗ objawy utrzymujące się pomimo intensywnego leczenia; ⊗ podwyższony stężenie CRP.

Na podstawie wartości wyniku w skali CDAI definiuje się również odpowieź kliniczną na leczenie. Określa się ją zazwyczaj jako zmniejszenie wartości CDAI na skutek zastosowanego leczenia o co najmniej 100 punktów. Z kolei zaostrenie definiuje się jako

pojawienie się objawów choroby u osoby z rozpoznaną ChLC, będącej w remisji klinicznej. Wczesne zaostrzenie to takie, które wystąpiło przed upływem 3 miesięcy od uzyskania remisji [34].

Stopień nasilenia choroby ocenia się również na podstawie wskaźnika aktywności Harvey'a-Bradshawa [25, 43]. Wynik stanowi suma uzyskanych zgodnie z poniższą tabelą punktów. Za remisję uważany jest wynik poniżej 4 punktów. Wynik w zakresie od 5 do 7 punktów stanowi o łagodnej postaci choroby, w zakresie od 8-16 o umiarkowanej postaci choroby, a wynik powyżej 16 świadczy o ciężkiej postaci choroby [25].

Charakterystykę oceny aktywności ChLC na podstawie wskaźnika HB przedstawiono w poniższej tabeli [25].

Tabela 2
Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB

Cecha	Punktacja	Opis
A: Ogólny stan zdrowia	0	Bardzo dobry
	1	Nieznacznie słabszy
	2	Słaby
	3	Bardzo słaby
	4	Wyjątkowo słaby
B: Ból w obrębie jamy brzusznej	0	Brak
	1	Łagodny
	2	Umiarkowany
	3	Silny
C: Liczba płynnych stolców na dzień		n/d
D: Opór w obrębie jamy brzusznej	0	Brak
	1	Obecność niepewna
	2	Obecność pewna
	3	Obecność pewna i wyczuwalna
E: Powikłania: ból stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, aftowe owrzodzenia, piodermia zgorzelinowa, szczelina odbytu, nowa przetoka, ropień	1 punkt za każde powikłanie	n/d

Ocena stanu zdrowia chorych z ChLC jest dokonywana także w oparciu o skalę oceny klinicznej dokonanej przez lekarza (PGA). Zgodnie z tą skalą lekarz ocenia aktywność choroby w czterech stopniach jako: nieaktywną, łagodną, umiarkowaną lub ciężką [56].

Warto zwrócić uwagę na rozbieżności w klasyfikacji nasilenia ciężkości choroby wg skali CDAI jako umiarkowanej oraz ciężkiej. Najczęściej w literaturze, chorobę **umiarkowaną**

uznaje się jako osiągnięcie wyniku w skali CDAI 220-450 punktów, a **ciężką** jako wynik >450 punktów. Natomiast w publikacji *Best 1976*, opisującej proces tworzenia skali, wynik >450 punktów pierwotnie uznano za chorobę o **bardzo ciężkim nasileniu** [6]. Należy również zauważyć, iż w dokumencie opublikowanym przez NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) w 2016 roku opisującym aktualne wytyczne kliniczne [82], ciężką postać ChLC definiuje jako bardzo zły stan ogólnego zdrowia oraz co najmniej jeden objaw, tj. utrata masy ciała, gorączka, ból brzucha o ciężkim nasileniu czy częste oddawanie płynnego stolca (co najmniej 3-4/dobę). Wg NICE definicja **ciężkiego** nasilenia choroby obejmuje osoby z wynikiem w skali CDAI ≥ 300 punktów (lub wskaźnikiem HB ≥ 8), a umiarkowanego nasilenia choroby obejmuje osoby z wynikiem CDAI od 220 do 300 punktów [38].

Wnioskowaną populację dla WED stanowią chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby definiowaną zgodnie z NICE (wynik >220 punktów). Definiowanie ciężkości choroby wg NICE jest spójne z aktualnym programie lekowym dla ADA oraz INF.

Choroba może obejmować cały przewód pokarmowy, jednak najczęściej zlokalizowana jest w końcowym odcinku jelita krętego i w jelicie grubym [34]. W celu usystematyzowania oceny lokalizacji oraz aktywności klinicznej choroby wprowadzone zostały międzynarodowe klasyfikacje: wiedeńska oraz montrealaska, które przedstawiono w tabeli poniżej [3].

Tabela 3
Wiedeńska i montrealaska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna

Parametr	Wiedeń (1998r.)	Montreal (2005 r.)
Wiek w czasie rozpoznania	A ₁ : poniżej 40 r.ż. A ₂ : powyżej 40 r.ż.	A ₁ : poniżej 17 r.ż. A ₂ : między 17-40 r.ż. A ₃ : powyżej 40 r.ż.
Lokalizacja	L ₁ : jelito kręte L ₂ : okrężnica L ₃ : jelito kręte i okrężnica L ₄ : górny odcinek przewodu pokarmowego	L ₁ : jelito kręte L ₂ : okrężnica L ₃ : jelito kręte i okrężnica L ₄ : wyizolowana choroba górnego odcinka*
Manifestacja	B ₁ : postać niezwiązująca, niepenetrująca B ₂ : postać zwężająca B ₃ : postać penetrująca	B ₁ : postać zapalna B ₂ : postać zwężająca B ₃ : postać penetrująca p: modyfikator postaci okołoodbytowej choroby
Wzrost	n/d	n/d

*w klasyfikacji montrealaskiej L₄ i L_{4a}/L_{4b} mogą odpowiednio współistnieć z L₁, L₂, L₃

5.4. Rokowanie i czynniki rokownicze

Dotychczas nie udało się określić czynników, które w sposób pewny pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania. Wyniki badań na dużych grupach chorych z ChLC pozwoliły jednak na powiązanie ciężkiego przebiegu choroby z takimi czynnikami ryzyka jak:

- ⊗ palenie tytoniu;
- ⊗ młody wiek w chwili rozpoznania;
- ⊗ postać zwężająca i przetokowa choroby;
- ⊗ rozległe zajęcie jelita [34].

Istnieją również dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego u chorych z ChLC zlokalizowaną w okrężnicy. Nie wykazano go natomiast u chorych, u których choroba umiejscowiona była w jelicie krętym. Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego występują rzadko (do 13%), jednak ich obecność jest czynnikiem prognozującym niekorzystny przebieg i należy zawsze brać je pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych [25, 34].

Obecnie przyjmuje się, że zaprzestanie palenia tytoniu istotnie zwiększa szansę na osiągnięcie remisji u chorych [50].

Rokowanie odnośnie wyleczenia jest w przypadku ChLC niepomyślne. U wielu chorych uzyskuje się co najwyżej okresową remisję. W czasie swojego życia co najmniej połowa chorych musi być operowana, przy czym wyniki zabiegu nie są w pełni zadowalające. W przypadku zajęcia jelita cienkiego, częstość nawrotów wynosi około 70%. Prawie co drugi chory leczony operacyjnie wymaga powtórzenia zabiegu. W ChLC obejmującej jelito grube, rokowanie wydaje się bardziej pomyślne, jednak nawet po proktokolektomii, wznowy w jelicie krętym dotyczą od 7 do 10% chorych [50].

5.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania oraz monitorowanie postępu choroby

5.5.1. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i powikłania

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się zapaleniem wszystkich warstw jelita. Uszkodzenie ma swój początek w błonie śluzowej. Z czasem dochodzi do zajęcia całej ściany jelita. Zmiany zapalne mogą dotyczyć wszystkich odcinków przewodu pokarmowego,

stąd objawy kliniczne zależą głównie od umiejscowienia tych zmian oraz stopnia ich zaawansowania. W 25-30% przypadków zmiany dotyczą tylko jelita cienkiego, w 40-55% jelita krętego i okrężnicy, w 20-25% wyłącznie okrężnicy, a w 30-40% przypadków obserwuje się zmiany okołodobytowe (przetoki, szczeliny, ropnie) [31, 49, 50].

Głównymi objawami choroby są:

- ⊕ biegunka bez domieszki krwi, występująca u 70-90% chorych;
- ⊕ bóle brzucha o różnym nasileniu i umiejscowieniu – u 1/3 chorych bóle występują w prawym dole biodrowym;
- ⊕ gorączka;
- ⊕ brak łaknienia;
- ⊕ utrata masy ciała;
- ⊕ uczucie osłabienia i wyczerpania;
- ⊕ nudności, wzdęcia i uczucie przepełnienia po posiłkach [31, 49].

W zależności od manifestacji klinicznej, wyróżnia się postać zapalną (dominuje zapalenie), postać zwięzającą oraz postać z przetokami. W ChLC zmiany zapalne mogą występować w jamie ustnej w postaci aft Suttona, natomiast w żołądku, w jelicie cienkim i grubym, w postaci rozległych, głębokich owrzodzeń lub aft. Charakterystyczną zmianą stwierdzaną w przebiegu choroby są przetoki wewnętrzne i zewnętrzne. Do innych powikłań należą ropnie między pętlami jelita i zwężenie jego światła. Rzadziej występuje ostra niedrożność jelit, krwotok lub perforacja jelita. Ponadto, objawem choroby Leśniowskiego-Crohna może być biegunka tłuszczowa, niedokrwistość, niedobory białka i witamin prowadzące do obrzęków i ubytku masy ciała. Często też występują powikłania pozajelitowe (20-30% chorych), które mogą wyprzedzać wystąpienie zmian w przewodzie pokarmowym. Najczęściej pojawiają się zmiany stawowe (w postaci zapalenia stawów obwodowych i osiowych), skórne (piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty) oraz oczne (zapalenie błony naczyniowej oka) [31, 34, 35].

Cechą charakterystyczną jest nawrotowy przebieg choroby składający się z okresów zaostrzeń objawów klinicznych naprzemiennie występujących z okresami remisji. Jako zaostrzenie rozumiane jest pojawienie się objawów choroby u osoby z rozpoznaną ChLC będącej wcześniej w stanie remisji klinicznej. Objawy zaostrzenia powinny zostać potwierdzone jako zależna od nieswoistej choroby zapalnej, za pomocą badań laboratoryjnych, obrazowych i/lub endoskopowych. Wczesnym zaostrzeniem nazywane jest zaostrzenie, które wystąpiło przed upływem 3 miesięcy od uzyskania remisji [34].

5.5.2. Wpływ choroby na jakość życia

Jak wspomniano powyżej, rokowania w przebiegu ChLC są niepomyślne, a w przypadku większości chorych wymagane jest przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych. Co więcej wraz z czasem trwania choroby i liczbą zaostrzeń dochodzi do kumulacji uszkodzeń jelita i w konsekwencji zwiększa się liczba koniecznych interwencji chirurgicznych [34].

Choroba Leśniowskiego-Crohna jako choroba o charakterze przewlekłym i postępującym ma istotny wpływ na jakość życia chorych. Może prowadzić do przewlekłej niepełnosprawności. Badania wskazują, iż u osób z rozpoznaniem NChZJ, jakość życia związana z chorobą (HRQoL, ang. *health related quality of life*) jest znacząco niższa w porównaniu ze osobami zdrowymi. Wskazuje na to nie tylko analiza nasilenia objawów choroby, ale także ocena stanu psychicznego chorych. U wielu chorych niemożliwe lub utrudnione jest również utrzymanie aktywności zawodowej. Niektóre dane literaturowe wskazują nawet na istotnie gorszą jakość życia u chorych z ChLC w porównaniu z chorymi na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z uwagi na większy ból czy problemy psychiczne [2].

Ocenę jakości życia u chorych z ChLC przeprowadza się za pomocą specjalnych, zwalidowanych kwestionariuszy, tj. kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stany zdrowia (SF-36, ang. *36-Item Short-Form Survey*) oraz kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (IBDQ, ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Kwestionariusz IBDQ

Kwestionariusz IBDQ służy do oceny jakości życia w chorobach zapalnych jelit. Składa się z 32 pytań, na które udziela się odpowiedzi stosując 7-punktową skalę Likerta. Ocenie poddaje się 4 domeny – objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Zakres oceny wynosi od 32 do 224 punktów, a wyższy wynik świadczy o lepszej jakości życia chorego [5].

Kwestionariusz SF-36

Do ogólnej oceny jakości życia stosuje się również zwalidowany kwestionariusz SF-36. Kwestionariusz składa się z 36 pytań podzielonych na 8 kategorii, zgrupowanych w 2 skale: fizyczną i psychiczną. Otrzymany wynik mieści się w przedziale 0-100 punktów, przy czym wyższy wynik świadczy o lepszej jakości życia [5].

5.5.3. Monitorowanie postępu choroby

Jednym z podstawowych elementów monitorowania postępu choroby powinno polegać na wykonywaniu badań laboratoryjnych (morfologia krwi, wykładniki stanu zapalnego i stanu odżywienia (stężenie CRP, stężenie białka, albumin, żelaza)). Zwraca się również uwagę na pomiar poziomu kalprotektyny w stolcu, która, jak wykazano, dobrze koreluje z aktywnością zmian zapalnych w jelicie, zwłaszcza przy zmianach w jelicie grubym. Ponadto, wskazuje się na przydatność monitorowania wykładników cholestazy (fosfataza alkaliczna), mogących świadczyć o współwystępowaniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych [34].

Jak wynika z informacji zawartych w wytycznych klinicznych, uzyskanie jedynie remisji klinicznej nie zapobiega niektórym zmianom tj. pojawienie się ropni, przetok czy zwężeń. Aby zapobiec trwałym uszkodzeniom przewodu pokarmowego, a tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań, należy osiągnąć zarówno remisję kliniczną, jak i biochemiczną i endoskopową [34].

W monitorowaniu choroby pod względem jej aktywności klinicznej jako przydatne uznaje się zastosowanie skali CDAI oraz wskaźnika HB [34, 51]. Skale te zostały szczegółowo opisane w rozdziale 5.3.1. Jak wspomniano wcześniej odpowiedź kliniczną na leczenie definiuje się jako zmniejszenie wartości CDAI o co najmniej 100 punktów, natomiast uzyskanie remisji klinicznej jako wynik CDAI ≤ 150 punktów. Za remisję wg wskaźnika HB uważany jest wynik poniżej 4 punktów.

Ocena wygojenia śluzówkowego (ang. *mucosal healing*), obok oceny klinicznej, powinna stanowić ważny parametr służący do monitorowania skuteczności terapii ChLC. Najlepszą ocenę wygojenia śluzówkowego zapewniają badania endoskopowe. Dodatkowo o stanie błony śluzowej jelita świadczą wyniki oznaczeń markerów stanu zapalnego. Udowodniono dobrą korelację pomiędzy wygojeniem śluzówkowym a stężeniem kalprotektyny w stolcu, dlatego też marker ten może stanowić właściwą alternatywę do wykonywania kolonoskopii w procesie monitorowania przebiegu ChLC [34].

Biorąc pod uwagę powyższe, jako punkty końcowe w badaniach klinicznych, jako istotne klinicznie lub mające pośredni wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe należy uznać:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej;

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ ocena parametrów laboratoryjnych (CRP, kalprotektyna);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych).

5.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania ChLC na świecie są zróżnicowane. Choroba Leśniowskiego-Crohna występuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Od lat 70. i 80. ubiegłego wieku obserwuje się wyraźny wzrost zapadalności, który dotyczy głównie ChLC jelita grubego [3].

Na podstawie danych z odnalezionego przeglądu systematycznego wynika, że najwyższe roczne wskaźniki zapadalności na ChLC odnotowuje się w bardziej uprzemysłowionych częściach świata takich jak: Europa Północna (10,6/100 000 osób – dane dla Wielkiej Brytanii), Ameryka Północna (20,2/100 000 osób – dane dla Kanady) oraz Australia (29,3/100 000 osób). Podobną tendencję obserwuje się w odniesieniu do chorobowości – najwyższą zanotowano w Europie (322/100 000 osób) oraz w Kanadzie (319/100 000 osób). Zapadalność na NChZJ wzrasta lub jest na stałym poziomie w każdym z badanych regionów świata. Ponieważ współcześnie śmiertelność z powodu NChZJ jest niska, a chorobę najczęściej rozpoznaje się w młodym wieku można przypuszczać (przy uwzględnieniu wzrostu zapadalności na NChZJ w krajach rozwiniętych), że globalna chorobowość na te choroby będzie zasadniczo wzrastała [36].

W przypadku państw azjatyckich, częstość występowania ChLC zawiera się w przedziale 0,5-4,2/100 000 osób, lecz rośnie [5]. Najniższe wskaźniki obserwuje się z kolei w Afryce Południowej (0,3-2,6/100 000 osób) oraz w Ameryce Łacińskiej (0-0,03/100 000 osób) [21].

Choroba pojawia się najczęściej u ludzi młodych. Szczyt zachorowań przypada między 15. a 25. rokiem życia. ChLC niekiedy rozpoczyna się w okresie dziecięcym, a nawet niemowlęcym - u 15% chorych. Częstość jej występowania u kobiet i mężczyzn jest porównywalna, z niewielką tylko przewagą płci żeńskiej [4, 28, 34, 35, 50].

W Polsce dane epidemiologiczne nie są dokładnie znane, jednak częstość zachorowań wzrasta. Szacuje się, że na ChLC choruje około 15 tysięcy osób, przy czym ostatnie obserwacje wskazują, że są to dane zaniżone [50]. Wskaźnik zapadalności dla Polski nie został odnaleziony na podstawie danych literaturowych, jednakże można przyjąć, że jest zbliżony do podanych powyżej danych dla Wielkiej Brytanii: 10,6/100 000 osób.

Od sierpnia 2005 roku w Polsce prowadzony jest Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna. Zgodnie z przedstawionymi danymi (dane na dzień 17 maja 2018 roku), aktualnie w 95 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru, zarejestrowano łącznie 6 324 osób z ChLC [42].



Obciążenie społeczno-ekonomiczne

W związku występowaniem zaostrzeń choroby, blisko połowa chorych sygnalizuje następujące ograniczenia wpływające na jakość życia oraz codzienne funkcjonowanie: 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 konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub wyłonienia sztucznego odbytu (stomii), a także takich aspektów jak ograniczony dostęp do opieki specjalistycznej, jakość opieki zdrowotnej oraz dostęp do leczenia refundowanego [2].

Jak wynika z badań na populacji polskiej, 35% kobiet oraz 42% mężczyzn chorych z ChLC oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego przedwcześnie kończy aktywność zawodową przed osiągnięciem wieku emerytalnego. Jako czynnik najsilniej determinujący sytuację zawodową chorych, uznano czas trwania zaostrzeń choroby [2].

5.7. Aktualne postępowanie medyczne

Jak podkreślają polscy eksperci kliniczni, rodzaj terapii ChLC powinien zależeć od aktywności choroby, lokalizacji zmian jelitowych, obecności powikłań, występowania

objawów pozajelitowych oraz od odpowiedzi na dotychczasową terapię. Oprócz wyboru odpowiedniego leku, ważne jest również przestrzeganie właściwego czasu na ocenę danej terapii i podjęcie decyzji o jej utrzymaniu lub konieczności zmiany. Celem leczenia indukcyjnego jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz endoskopowej, natomiast celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez konieczności stosowania steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań [34].

W związku ze zdefiniowaną populacją docelową, w poniższych podrozdziałach (rozdziały: 5.7.1, 5.7.2) przedstawiono informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC (wynik w skali CDAI >220 punktów), po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa (definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia). W rozdziałach tych opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)* oraz badania ankietowego.

5.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli chorzy z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (wynik w skali CDAI >220 punktów). Warto podkreślić, iż pomimo odmiennej praktyki klinicznej w Polsce, w zależności od ciężkości nasilenia choroby, w literaturze przedmiotu informacje najczęściej przedstawiane są łącznie dla populacji z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W niniejszym rozdziale w szczególnym stopniu uwzględniono chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa (definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia). Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację:

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁷	Rok wydania	Cel
ACG	2018 [68]	Postępowanie w ChLC
JSGE	2018 [78]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
ECCO	2017 [73]	Postępowanie w ChLC
GESA	2017 [74]	Leczenie nieswoistych stanów zapalnych jelit
NICE	2016 [82]	Postępowanie w ChLC (aktualizacja wytycznych z 2012 roku)
WGO	2015 [69]	Leczenie nieswoistych stanów zapalnych jelit
AGA	2013 [86]	Stosowanie leków z grupy tiopuryn, metotreksatu, inhibitorów TNF-alfa w indukcji remisji oraz leczeniu podtrzymującym w ChLC
CJSG	2013 [72]	Leczenie ChLC
BSG ⁸	2011 [70]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
GRKK/PTG	2012 [79]	Leczenie ChLC

Leczenie pierwszego wyboru

Lekami pierwszego wyboru w osiągnięciu remisji w chwili rozpoznania choroby, szczególnie w przypadku postaci umiarkowanej do ciężkiej, są doustne leki steroidowe o działaniu układowym (w dawce odpowiadającej 0,75-1 mg/kg prednizonu) [79].

Nieskuteczność terapii steroidowych określa się jako:

⁷ ACG, ang. *American College of Gastroenterology* – Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii; JSGE, ang. *Japanese Society of Gastroenterology* – japońska organizacja ds. gastroenterologii; CJSG, ang. *Committee of the Japanese Society of Gastroenterology* – komitet japońskiej organizacji ds. gastroenterologii; ECCO, ang. *European Crohn's and Colitis Organisation* – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna; GESA, ang. *Gastroenterological Society of Australia* – Australijskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; NICE, ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; WGO, ang. *World Gastroenterology Organisation* – Światowa Organizacja Gastroenterologii; AGA, ang. *American Gastroenterological Association* – amerykańskie stowarzyszenie gastroenterologiczne; BSG, ang. *British Society of Gastroenterology* – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne

⁸ Wytyczne BSG 2011 przedstawiają zalecenia w świetle wytycznych NICE z 2010 roku i standardów opieki w nieswoistym zapaleniu jelit

- ⊗ steroidooporność – brak remisji mimo zastosowania pełnej dawki steroidów przez 4 tygodnie;
- ⊗ steroidozależność – brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej odpowiednika 10 mg prednizonu lub 3 mg budezonidu przez 3 miesiące lub zaostrzenie w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.

Stwierdzenie co najmniej 2 głównych czynników ryzyka (wymienione w rozdziale 5.4), stanowi podstawę do wyboru bardziej agresywnej terapii: wcześniejszego włączenia leczenia immunosupresyjnego (przy pierwszym rzucie choroby) i/lub wcześniejszego rozważenia terapii inhibitorami TNF-alfa. Na każdym etapie terapii należy rozważyć u chorego leczenie operacyjne [79].

Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

W momencie stwierdzenia steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (azatiopryna (AZA), 6-merkaptopuryna (6-MP)) – ACG 2018, ECCO 2017, NICE 2016, WGO 2015, CJSJG 2013, GRKK/PTG 2012, BSG 2011 – lub inhibitory TNF-alfa (adalimumab, infliksymab, certolizumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem standardowym – ACG 2018, JSJG 2018, ECCO 2017, NICE 2016, WGO 2015, CJSJG 2013, AGA 2013, GRKK/PTG 2012, BSG 2011. W przypadku steroidooporności wskazane jest dołączenie leków immunosupresyjnych i próba redukcji dawki steroidów po kolejnych 4–6 tygodniach (ACG 2018, GRKK/PTG 2012).

Preferowaną zalecaną opcją terapeutyczną jest leczenie skojarzone lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym, w szczególności u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby (ACG 2018, JSJG 2018, ECCO 2017, NICE 2016, AGA 2013, GRKK/PTG 2012). NICE przedstawia jako populację wskazaną do leczenia inhibitorami TNF-alfa, chorych z ChLC o ciężkim nasileniu, definiowaną poprzez wynik w skali CDAI >300 punktów.

W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leków immunosupresyjnych należy zweryfikować dawkowanie oraz rozważyć leczenie alternatywne metotreksatem (ECCO 2017, NICE 2016, WGO 2015, GRKK/PTG 2012, BSG 2011) lub inhibitorami TNF-alfa (ECCO 2017, GESA 2017, NICE 2016, AGA 2013, GRKK/PTG 2012). Wytyczne WGO 2015 wskazują, iż metotreksat nie powinien być stosowany w monoterapii, a jedynie jako terapia dodana do kortykosteroidów lub terapii biologicznej. Spośród inhibitorów TNF-alfa

dostępny w Polsce i wykazującymi porównywalną skuteczność są: INF oraz ADA. W następnej kolejności powinno się rozważyć zmianę preparatu inhibitora TNF-alfa, intensyfikację terapii lub włączenie dodatkowego leczenia.

W wytycznych ACG 2018 w przypadku niepowodzenia terapii kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi wymieniane są również ustekinumab oraz natalizumab.

Jak wskazują zagraniczne wytyczne kliniczne, w przypadku niepowodzenia leczenia standardowego zaleca się również zastosowanie wedolizumabu (ACG 2018, ECCO 2017, GESA 2017, WGO 2015).

W leczeniu podtrzymującym wskazane jest stosowanie leków immunosupresyjnych z grupy tiopuryn (AZA w dawce 2-2,5 mg/kg, 6-MP w dawce 1-1,5 mg/kg) (ECCO 2017, GESA 2017, GRKK/PTG 2012). Natomiast w terapii podtrzymującej u chorych steroidozależnych, nieleczonych uprzednio lekami immunosupresyjnymi lub z nietolerancją na te leki zalecane są inhibitory TNF-alfa, jak również metotreksat (ACG 2018, ECCO 2017, GESA 2017, NICE 2016, WGO 2015, AGA 2013, GRKK/PTG 2012, BSG 2011).

Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

W przypadku nieskuteczności jednego z inhibitorów TNF-alfa, zaleca się rozważyć rozpoczęcie podawania alternatywnego leku tej grupy (ECCO 2017, WGO 2015, CJSJG 2013, GRKK/PTG 2012).

Wśród leków zalecanych w populacji chorych z ChLC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub przerwanie odpowiedzi lub też brak tolerancji terapii lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa wskazuje się wedolizumab (ACG 2018, ECCO 2017, WGO 2015).

W wytycznych ACG 2018 w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa zaleca się również zastosowanie ustekinumabu.

Inne możliwości terapeutyczne

W zagranicznych wytycznych klinicznych (GESA 2017, WGO 2015) w leczeniu czynnej postaci ChLC uwzględnia się również terapię inhibitorami kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna A). Jednakże są to leki wskazane jedynie w wyjątkowych sytuacjach, tj. brak skuteczności innych sprawdzonych metod leczenia czy sytuacji ratowania życia chorego. Jak podkreślają wytyczne BSG 2011, cyklosporyna nie ma wartości terapeutycznej w leczeniu

ChLC. W wytycznych JSGE 2018 wskazuje się również na możliwość przeprowadzenia aferezy granulocytowo-monocytovej u chorych z ogólną opornością lub brakiem tolerancji na dotychczasowe leczenie lub terapię żywieniową.

Ponadto, w odnalezionych wytycznych zwraca się uwagę, iż na każdym etapie terapii ChLC powinno się rozważyć przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, szczególnie w razie braku efektów leczenia zachowawczego oraz wystąpienia powikłań (przetoki, zwężenia).

Finansowanie zalecanych terapii w Polsce

Podstawowe leki steroidowe oraz ww. leki immunosupresyjne są obecnie finansowane w ocenianym wskazaniu w ramach wykazu leków refundowanych. Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (INF oraz ADA) są finansowane w ramach Programu lekowego B.32: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)* oraz Programu lekowego B.32a: *Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*. Natomiast zabiegi chirurgiczne finansowane są w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): F51 (kompleksowe zabiegi w choroba zapalnych jelit), F52 (duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit) oraz F58 (choroby zapalne jelit) [37, 39].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych wytycznych wraz ze sposobem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce. Z uwagi na wnioskowane wskazanie – chorych uprzednio leczonych, w tabeli zaprezentowano wyłącznie informacje na temat zalecanych opcji terapeutycznych w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii.

Tabela 4.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
Niepowodzenie leczenia standardowego (steroidy, leki immunosupresyjne)			
ACG 2018	Wedolizumab	Wedolizumab stosowany w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym lub w monoterapii jest skuteczną opcją terapeutyczną w przypadku chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, opornych na leczenie kortykosteroidami, tiopurynami lub metotreksatem, którą należy rozważyć w celu indukcji objawowej remisji choroby (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). U chorych z postacią zwężającą, u których zastosowano WED w indukcji remisji zaleca się podawanie tego leku w terapii podtrzymującej (rekomendacja warunkowa, dowody umiarkowanej jakości).	Wnioskowane
ECCO 2017		W przypadku chorych z umiarkowaną postacią choroby po niepowodzeniu leków immunosupresyjnych należy rozważyć terapię wedolizumabem. Wedolizumab stanowi odpowiednią terapię u chorych z aktywną postacią ChLC opornych na leczenie steroidami. U chorych, u których zastosowano WED w indukcji remisji zaleca się podawanie tego leku w leczeniu podtrzymującym (Siła dowodów: 1).	
GESA 2017		Wedolizumab można zastosować w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym u chorych z postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.	
WGO 2015		W indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym u chorych z ChLC opornych na leczenie kortykosteroidami lub kortykosteroidozależnych.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
ACG 2018	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa	<p>Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC oporni na leczenie kortykosteroidami (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC oporni na leczenie tiopurynami lub metotreksatem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych z postacią zwięzającą, u których zastosowano leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (zwłaszcza infliksymab, adalimumab i certoluzmab pegol) w indukcji remisji, zaleca się kontynuowanie podawania tych leków w terapii podtrzymującej (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). W ramach leczenia podtrzymującego za skuteczne uznaje się podawanie leków z tej grupy w monoterapii. Jednakże ze względu na ryzyko immunogenności i utraty odpowiedzi należy rozważyć terapię skojarzoną AZA/6-MP (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Jako opcjonalna terapia dodana w przypadku chorych kortykosteroidozależnych z postacią zwięzającą ChLC, leczonych tiopurynami lub metotreksatem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	<p>TAK (adalimumab i infliksymab) Finansowane w ramach Programu Lekowego: <i>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)</i></p>
JSGE 2018		<p>Chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowany do ciężkiego oraz z chorobą piorunującą, oporni na leczenie steroidami (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A).</p> <p>U chorych, u których zastosowano leki z grupy inhibitorów TNF-alfa w indukcji remisji zaleca się podawanie leków z tej grupy w terapii podtrzymującej zgodnie ze schematem leczenia (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: B).</p>	
ECCO 2017		<p>W przypadku chorych opornych na leczenie kortykosteroidami, kortykosteroidozależnych lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania zastosować należy strategię leczenia opartą na lekach z grupy inhibitorów TNF-alfa (Siła dowodów: 1).</p> <p>W indukcji remisji i terapii podtrzymującej u chorych z nawrotem choroby po stosowaniu leczenia immunosupresyjnego oraz u chorych steroidozależnych, nieleczonych uprzednio lekami immunosupresyjnymi zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa (Siła dowodów: 1).</p> <p>W przypadku chorych z agresywną postacią choroby jelita cienkiego i niekorzystnym rokowaniem (Siła dowodów: 3) terapię lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa należy rozpocząć na wczesnym etapie choroby (Siła dowodów: 2).</p> <p>Wyniki leczenia poprawić może również leczenie skojarzone kortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi i inhibitorami TNF-alfa.</p>	
GESA 2017		<p>Terapię inhibitorami TNF-alfa można zastosować u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, chorych z wysokim wynikiem w skali CDAI, stomią, zaawansowaną chorobą jelita cienkiego oraz z oporną na leczenie postacią choroby z przetokami.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
NICE 2016		<p>Chorzy z ciężką postacią ChLC nieodpowiadający na terapię standardową lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania (w tym leki immunosupresyjne i/lub kortykosteroidy).</p> <p>ADA lub INF należy stosować tak długo jak jest skuteczny lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy.</p> <p>Można rozważyć leczenie skojarzone ADA lub INF z lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Ciężka postać ChLC NICE definiuje jako bardzo zły stan ogólnego zdrowia oraz co najmniej jeden objaw, tj. utrata masy ciała, gorączka, ból brzucha o ciężkim nasileniu czy częste oddawanie płynnego stolca (co najmniej 3-4/dobę). Wg NICE definicja ta obejmuje chorych z wynikiem CDAI ≥ 300 (lub wskaźnikiem HB ≥ 8).</p>	
WGO 2015		<p>U chorych na postać umiarkowaną do ciężkiej ChLC w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie standardowe zaleca się zastosowanie inhibitorów TNF-alfa w indukcji remisji oraz leczeniu podtrzymującym, u chorych, u których zastosowano inhibitory TNF-alfa (infliksymab, adalimumab, certolizumab) w indukcji remisji.</p>	
CJSG 2013		<p>W indukcji remisji i terapii podtrzymującej w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC (A) lub w przypadku steroidooporności w postaci piorunującej (C1).</p>	
AGA 2013		<p>W indukcji remisji u chorych z umiarkowaną do ciężką postacią ChLC opornych na leczenie standardowe mesalazyną, antybiotykami, kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi.</p> <p>Preferowana monoterapia inhibitorami TNF-alfa względem monoterapii przy użyciu tiopuryn w indukcji remisji u chorych z umiarkowaną do ciężką postacią ChLC.</p> <p>(silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości)</p>	
		<p>Preferowana terapia skojarzona inhibitorami TNF-alfa z tiopurynami względem monoterapii inhibitorami TNF-alfa w indukcji remisji u chorych na postać umiarkowaną do ciężką ChLC.</p> <p>(słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości)</p>	
		<p>Preferowana terapia skojarzona inhibitorami TNF-alfa z tiopurynami względem monoterapii tiopuryn w indukcji remisji u chorych z umiarkowaną do ciężką ChLC.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym u chorych z ChLC, u których indukcję remisji uzyskano po zastosowaniu kortykosteroidów lub leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>(silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości)</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
GRKK/PTG 2012		<p>Chorzy ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Zalecane jako leczenie alternatywne w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn. Infliksymab oraz adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym. Stosowanie w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi zwiększa szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia.</p>	
BSG 2011		<p><u>Aktywna choroba w jelicie krętym i/lub w okrężnicy:</u></p> <p>W przypadku osób z ciężką, aktywną postacią choroby lub opornych na leczenie kortykosteroidami zastosować można leczenie lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa w celu indukcji remisji oraz w leczeniu podtrzymującym (Siła dowodów: 1a, Poziom rekomendacji: A).</p> <p>Leczenie inhibitorami TNF-alfa można zastosować u chorych z przetokami okołodbytowymi lub jelitowo-skórnymi lub opornych na inne leczenie i powinno ono stanowić element schematu leczenia obejmującego leki immunosupresyjne i zabieg operacyjny.</p>	
ACG 2018	<p>Leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (AZA i/lub 6-MP)</p>	<p>Tipouryny wykazują skuteczność i powinny być rozważane w celu zmniejszenia dawek steroidów w leczeniu ChLC (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego AZA (w dawce 1,5-2,5 mg/kg/dzień) i 6-MP (w dawce 0,75-1,5 mg/kg/dzień) w indukcji krótkotrwałej, objawowej remisji nie są skuteczniejsze od placebo i nie powinny być stosowane w tym celu w tym schemacie (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>Podawanie AZA i 6-MP należy rozważyć w leczeniu podtrzymującym (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>W przypadku chorych kortykosteroidozależnych z postacią zwiężającą należy zastosować leczenie tiopurynami, które można skojarzyć z leczeniem inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	<p>AZA</p> <p>Finansowana we wskazaniu pozarejestacyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt</p> <p>6-MP</p> <p>Finansowana we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna</p>
ECCO 2017		<p>Leki immunosupresyjne stanowią odpowiednią terapię u chorych z aktywną postacią ChLC opornych na leczenie steroidami.</p> <p>W terapii podtrzymującej u chorych steroidozależnych, nieleczonych uprzednio lekami immunosupresyjnymi zaleca się stosowanie tiopuryny (Siła dowodów: 1).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
GESA 2017		<p>Leki immunosupresyjne stosuje się jeżeli: choroba od początku ma ciężki przebieg, wystąpiła steroidozależność, konieczne jest zastosowanie drugiego cyklu leczenia steroidami w ciągu 12 miesięcy po pierwszym cyklu w celu indukcji remisji lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania steroidów ze względu na poważne problemy zdrowotne (otyłość, osteoporoza, cukrzyca, choroba psychiczna wywołana stosowaniem steroidów).</p> <p>Leki immunosupresyjne nie stanowią jednak najlepszej opcji terapeutycznej w indukcji remisji ze względu na ich opóźnione działanie (w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi należy je stosować przez minimum 2-3 miesiące).</p>	Poziom odpłatności: ryczałt
NICE 2016		Azatiopryna lub merkaptopuryna jako terapia dodana do glikokortykosteroidów lub budezonidu w indukcji remisji u chorych ze steroidozależnością.	
WGO 2015		W indukcji remisji i terapii podtrzymującej jako terapia dodana do kortykosteroidów u chorych z ChLC ze stwierdzoną steroidozależnością lub steroidoopornością.	
CJSG 2013		Jako terapia w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów (steroidozależność) (A).	
GRKK/PTG 2012		<p>Chorzy ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>W przypadku braku skuteczności lub nietolerancji wskazane jest zweryfikowanie dawkowania oraz innych przyczyn objawów.</p> <p>W przypadku steroidooporności wskazane jest dołączenie leków immunosupresyjnych i próba redukcji dawki steroidów po kolejnych 4–6 tygodniach.</p>	
BSG 2011		<p>AZA i 6-MP są skuteczne w indukcji remisji, ale w przypadku każdego z nich ograniczenie stanowią czas uzyskania odpowiedzi na leczenie, efekty uboczne oraz wątpliwości dotyczące przerwania wycofania z terapii (Siła dowodów: 1b, Poziom rekomendacji: A).</p> <p>Leczenie podtrzymujące AZA lub 6-MP należy rozważyć w przypadku gdy, choroba nawraca gdy dawka kortykosteroidów zmniejszona jest poniżej 15 mg, nawrót choroby nastąpił w ciągu 6 miesięcy do zakończenia leczenia kortykosteroidami.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
ACG 2018	Metotreksat	Metotreksat (do 25 mg/tydzień s.c. lub iniekcji domięśniowej) jest skuteczny i powinien być brany pod uwagę w łagodzeniu objawów u chorych ze steroidozależnością oraz w terapii podtrzymującej (rekomendacja warunkowa, dowody niskiej jakości). W przypadku chorych korykosteroidozależnych z postacią zwięzającą ChLC należy zastosować leczenie metotreksatem, które można połączyć z leczeniem inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	<p>Metotreksat</p> <p>Finansowana we wskazaniu pozarejestacyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt</p>
ECCO 2017		W indukcji remisji i u chorych z nawrotem choroby po stosowaniu leczenia immunosupresyjnego oraz w terapii podtrzymującej u chorych steroidozależnych, nieleczonych uprzednio lekami immunosupresyjnymi zaleca się stosowanie metotreksatu (Siła dowodów: 2).	
GESA 2017		Leki immunosupresyjne stosuje się jeżeli: choroba od początku ma ciężki przebieg, wystąpiła steroidozależność, konieczne jest zastosowanie drugiego cyklu leczenia steroidami w ciągu 12 miesięcy po pierwszym cyklu w celu indukcji remisji lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania steroidów ze względu na poważne problemy zdrowotne (otyłość, osteoporoza, cukrzyca, choroba psychiczna wywołana stosowaniem steroidów). Leki immunosupresyjne nie stanowią jednak najlepszej opcji terapeutycznej w indukcji remisji ze względu na ich opóźnione działanie (w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi należy je stosować przez minimum 2-3 miesiące). Metotreksat nie jest jednak preferowaną opcją terapeutyczną w porównaniu do leków z grupy tiopuryn (istnieją dowody świadczące o wyższej skuteczności tiopuryn w leczeniu ChLC).	
NICE 2016		Jako terapia dodana do glikokortykosteroidów lub budezonidu w indukcji remisji u chorych ze steroidozależnością, nietolerujących terapii lekami z grupy tiopuryn. Jako terapia podtrzymująca u chorych z ChLC otrzymujących metotreksat w indukcji remisji oraz chorych nietolerujących lub z przeciwwskazaniami do leczenia tiopurynami.	
WGO 2015		Jako terapia dodana do korykosteroidów u chorych z ChLC w indukcji remisji w przypadku nietolerancji leków immunosupresyjnych (AZA i 6-merkaptopuryna) oraz steroidooporności lub steroidozależności. W terapii podtrzymującej w przypadku konieczności zastosowania metotreksatu w indukcji oraz u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania leków immunosupresyjnych. 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.	
GRKK/PTG 2012		Metotreksat zalecany jako leczenie alternatywne w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
BSG 2011		<p>Metotreksat uznawany jest za lek immunosupresyjny drugiego rzutu stosowany u chorych opornych na AZA lub merkaptopurynę lub nietolerujących tych leków.</p> <p>Metotreksat jest skuteczny w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym choroby Leśniowskiego-Crohna i może spowodować wygojenie się błony śluzowej.</p> <p>Metotreksat można stosować w leczeniu podtrzymującym u osób nietolerujących tiopuryn lub chorych, którzy przestali na nie odpowiadać (Siła dowodów: 2, Poziom rekomendacji: B).</p>	
ACG 2018	Ustekinumab	<p>Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>U chorych z postacią zwiężającą, u których zastosowano ustekinumab w indukcji remisji zaleca się podawanie tego leku w terapii podtrzymującej (rekomendacja warunkowa, dowody umiarkowanej jakości).</p>	Brak finansowania we wskazaniu
ACG 2018	Natalizumab	<p>Natalizumab jest skuteczną opcją terapeutyczną w przypadku chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którą należy rozważyć w celu indukcji remisji choroby oraz w leczeniu podtrzymującym (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>W leczeniu podtrzymującym natalizumab zaleca się tylko, jeżeli w surowicy nie stwierdzono przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama. Badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama należy powtarzać co 6 miesięcy i przerwać leczenie, jeżeli wynik będzie pozytywny (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	Brak finansowania we wskazaniu
Niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa			
ACG 2018	Wedolizumab	Wedolizumab stosowany w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym lub w monoterapii jest skuteczną opcją terapeutyczną w przypadku chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, opornych na leczenie inhibitorami TNF-alfa, którą należy rozważyć w celu indukcji objawowej remisji choroby (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).	Wnioskowane
ECCO 2017		<p>Chorzy z ChLC po niepowodzeniu terapii lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>U chorych, u których zastosowano WED w indukcji remisji zaleca się podawanie tego leku w terapii podtrzymującej (Siła dowodów: 1).</p>	
WGO 2015		Chorzy z ChLC w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym po niepowodzeniu terapii lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa.	
ECCO 2017	Leki z grupy inhibitorów TNF-	W przypadku nieskuteczności dawki jednego z leków z grupy inhibitorów TNF-alfa zaleca się zamianę na inny lek z tej grupy (Siła dowodów: 2).	TAK (adalimumab i infliksymab)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
WGO 2015	alfa (zmiana na inny lek z tej grupy)	Chorzy po niepowodzeniu lub nietolerancji jednego z leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab).	Finansowane w ramach Programu Lekowego: <i>Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)</i>
CJSG 2013		U chorych po niepowodzeniu leczenia infliksymabem, adalimumab może stanowić skuteczną terapię w indukcji remisji (A).	
GRKK/PTG 2012		Chorzy z ChLC z pierwotną nieskutecznością jednego z leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (infliksymab lub adalimumab). W przypadku wtórnej utraty skuteczności inhibitorów TNF-alfa należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację dawki podawanego leku lub włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego.	
BSG 2011		Jeżeli po podaniu dwóch dawek infliksymabu nie ma dowodów świadczących o wstępnej odpowiedzi organizmu (pierwotna nieskuteczność), należy rozważyć zmianę leczenia lub zabieg chirurgiczny. Można również rozważyć zmianę leku na adalimumab lub zwiększenie dawki do 10 mg/kg, ale należy zachować ostrożność, ponieważ takie postępowanie jest oparte o dowody niskiej jakości (Siła dowodów: 4, Stopień rekomendacji: C).	
ACG 2018	Ustekinumab	Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).	Brak finansowania we wskazaniu
Leczenie ratunkowe lub w przypadku oporności na dotychczasowe leczenie			
GESA 2017	Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna A)	Stosowanie inhibitorów kalcyneuryny jest zasadniczo ograniczone do wyjątkowych <u>sytuacji ratowania życia</u> , gdy choroba o ciężkim nasileniu nie odpowiada na dożylnie podawanie wysokich dawek steroidów podczas hospitalizacji. W celu zapewnienia bezpieczeństwa leki te należy stosować tylko pod nadzorem eksperta oraz po konsultacji chirurgicznej, ponieważ w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie konieczne jest wykonanie kolektomii.	Takrolimus Brak finansowania we wskazaniu
WGO 2015		Zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (w tym takrolimusu) powinno być ograniczone do wyjątkowych sytuacji, np. w przypadku chorych, <u>u których zawiodły inne sprawdzone metody leczenia</u> . Należy zaprzestać stosowania inhibitorów kalcyneuryny w ciągu 6 mies. w celu ograniczenia nefrotoksyczności.	Cyklosporyna A Finansowana we wskazaniu pozarejestrycyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
JSGE 2018	Aferaza granulocytowo-monocytowa	Chorzy z czynną, umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC, oporni na leczenie lub z brakiem tolerancji na leczenie lub terapię żywieniową (Poziom rekomendacji: 2, siła dowodów: C).	Brak finansowania we wskazaniu
CSJG 2018	Zabieg chirurgiczny	U chorych z ciężką lub piorunującą postacią ChLC po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa i złym stanie ogólnym zaleca się wczesną konsultację chirurgiczną (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: D).	TAK Finansowanie w ramach JGP: F51 (kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit), F52 (duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit), F58 (choroby zapalne jelit)
ECCO 2017		Należy rozważyć wykonanie zabiegu chirurgicznego u chorych opornych na leczenie steroidami we wczesnym stadium (Siła dowodów: 5). Zabieg chirurgiczny zawsze powinien stanowić alternatywę leczenia w przypadku choroby aktywnej miejscowo (Siła dowodów: 4).	
GESA 2017		Zabieg chirurgiczny należy rozważyć w przypadku gdy leczenie farmakologiczne nie prowadzi do redukcji nasilenia objawów oraz w przypadku wystąpienia powikłań, tj. perforacje, krwawienie czy przetoki. Zabiegi nie powinny być stosowane u wszystkich chorych, szczególnie jeżeli zabieg nie prowadzi do całkowitego wyeliminowania objawów choroby. Należy jednakże postrzegać zabiegi operacyjne jako użyteczne narzędzie terapii, a nie jedynie ostatnią z możliwości.	
WGO 2015		U 70-75% chorych z ChLC w całym czasie trwania choroby, wymagane jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego w celu ustąpienia objawów, w przypadku nieskuteczności leczenia lub wystąpienia powikłań. Niemniej jednak częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych u chorych z ChLC zmniejsza się. Zabieg chirurgiczny rzadziej prowadzi do ustąpienia objawów, a stan kliniczny nawraca z wysoką częstością, uznaje się że zabieg może prowadzić do długo utrzymującej się remisji u chorych z ChLC.	
CJSG 2013		Chorzy oporni na leczenie ze stwierdzonymi nieustępującymi powikłaniami (B).	
GRKK/PTG 2012		Leczenie operacyjne powinno być brane pod uwagę na każdym etapie terapii ChLC, szczególnie w razie braku efektów leczenia zachowawczego oraz wystąpienia powikłań (przetoki, zwężenia). Leczenie chirurgiczne powinno być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach przez zespół doświadczony w leczeniu tego typu chorych.	

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne ACG 2018:

Poziom rekomendacji:

silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem

rekomendacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka

Siła dowodów:

dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego

dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego

dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego

dowody o bardzo niskiej jakości – jakkolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny

Wytyczne JSGE 2018 [Guyatt 2008]:

Poziom rekomendacji:

1 – silna rekomendacja, korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem

2 – słaba rekomendacja, korzyści najprawdopodobniej przeważają nad ryzykiem

Siła dowodów:

A – dowody o wysokiej jakości, rzeczywisty efekt zdrowotny jest zbliżony do oszacowanego na podstawie dostępnych dowodów

B – dowody o umiarkowanej jakości, rzeczywisty efekt zdrowotny jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego na podstawie dostępnych dowodów, jednakże nie należy wykluczyć istnienia znaczących różnic

C – dowody o niskiej jakości, rzeczywisty efekt zdrowotny może istotnie różnić się od oszacowanego na podstawie dostępnych dowodów

D – dowody o bardzo niskiej jakości, efekt oszacowany na podstawie dostępnych dowodów jest bardzo niepewny

Wytyczne CJSJG 2013:

Poziomy rekomendacji:

A – silna rekomendacja, wydana w oparciu o dowody naukowe o wysokiej sile

B – umiarkowana rekomendacja wydana w oparciu o pewne dowody naukowe, poparte o dowody naukowe o umiarkowanej sile i klinicznie użyteczne oraz o dowody naukowe o wysokiej sile lecz o niskiej użyteczności klinicznej / niska siła dowodów, ale użyteczność udowodniona w praktyce klinicznej

C1 – rekomendacja ma zostać wydana, niepoparta dowodami klinicznymi o wysokiej sile

Wytyczne ECCO 2017:

Siła dowodów:

1 – systematyczny przegląd randomizowanych badań klinicznych

2 – randomizowane badanie kliniczne

3 – nierandomizowane prospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną, badanie o przedłużonym okresie obserwacji

4 – serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania z historyczną grupą kontrolną

5 – wnioskowanie oparte na fundamentalnych koncepcjach i założeniach

Wytyczne BSG 2011:

Siła dowodów:

1a przegląd systematyczny badań o wysokiej sile dowodu 1 (homogenicznych randomizowanych badań klinicznych)

1b zwalidowane badania kohortowe wysokiej jakości (pojedyncze randomizowane badania kliniczne z wąskim przedziałem ufności)

2a systematyczny przegląd homogenicznych badań klinicznych o sile dowodu >2 (badania kohortowe)

2b ekstrapolacje badań kohortowych wysokiej jakości (pojedyncze badania kohortowe, w tym randomizowane badania kliniczne niskiej jakości – z <80% etapem follow-up)

2c pojedyncze wyniki badań, badanie ekologiczne

4 serie przypadków, badania kohortowe i kliniczno-kontrolne niskiej jakości)

Poziomy rekomendacji:

A rekomendacja w oparciu o dowody naukowe o sile dowodu 1

B rekomendacja w oparciu o dowody naukowe o sile dowodu 2 lub 3, lub ekstrapolacja z badań o sile dowodu 1

C rekomendacja w oparciu o dowody naukowe o sile dowodu 4 lub ekstrapolacja z badań o sile dowodu 2 lub 3

5.7.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w analizowanych wskazaniach. Łącznie odnaleziono 10 dokumentów.

Lek		Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Program Lekowy „Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)”		Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2017 [58]
Infliksymab	Remicade®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012 [63]
	Remsima®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018 [65]
	Inflectra®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [60]
Ustekinumab (Stelara®)		Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018 [66]
Adalimumab (Humira®)		Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [61]
Tioguanina (Lanvis®)		Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [62]
		Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [64]
		Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2015 [59]

Prezes AOTMiT wydał 5 pozytywnych i trzy negatywne rekomendacje dla finansowania leków w populacji docelowej.

Pięć rekomendacji dotyczyło infliksymabu. Prezes AOTMiT w 2018 roku wydał pozytywne rekomendacje dla produktów Remsima® i Inflectra® dla rozszerzenia populacji leczonej w ramach programu lekowego o chorych z umiarkowaną postacią ChLC. W 2012 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację odnoszącą się do produktu leczniczego Remicade® w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci ChLC w ramach zmodyfikowanego programu lekowego. W rekomendacjach podkreślono, że INF jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności, umożliwiającą poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach chorych, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Rekomendacje z 2015 r. odnoszące się do produktów leczniczych Remsima® i Inflectra® dotyczyły wydłużenia czasu stosowania INF w ramach programu lekowego z 12 do 24 miesięcy. Z uwagi na brak odpowiednich dowodów wyższej skuteczności wydłużonej terapii INF, rekomendacje te były negatywne. Niemniej jednak pomimo negatywnej

⁹ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

rekomendacji, leki te są aktualnie finansowane w okresie do 24 miesięcy w ramach Programu lekowego: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*.

W 2018 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dla ustekinumabu we wskazaniu obejmującym chorych na ciężką, czynną postać ChLC, u których stwierdzono niepowodzenie terapii co najmniej 1 preparatem z grupy inhibitorów TNF-alfa.

W odniesieniu do ADA stosowanego w leczeniu dorosłych osób z ChLC uczestniczących w programie lekowym wydano dwie rekomendacje w 2013 oraz 2015 roku. Rekomendacja wydana w roku 2013 była pozytywna i dotyczyła finansowania ADA w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych na ciężką lub umiarkowaną, czynną postać ChLC przy braku odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż ADA inhibitorami TNF-alfa, lub występowaniu przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia, lub występowaniu steroidozależności lub steroidooporności, lub obecności przetok okołodobytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym – niezależnie od nasilenia choroby. Natomiast wydana w 2015 r. rekomendacja była negatywna i odnosiła się, podobnie jak w przypadku INF, do wydłużenia terapii z 12 miesięcy do 24 miesięcy (również wynikała z braku wystarczających dowodów świadczących o wyższej skuteczności wydłużonej terapii).

Rada Przejrzystości AOTMiT w 2015 r. wydała negatywną opinię dotyczącą produktu leczniczego Lanvis® (tioguanina). Jako uzasadnienie podano, iż stosowanie tioguaniny w przypadkach choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powinno być ograniczone do sytuacji wyjątkowych, w ramach nadzorowanych badań klinicznych i za zgodą komisji bioetycznej. Chorzy poddani tej terapii muszą być systematycznie kontrolowani pod kątem hepatotoksyczności i innych działań niepożądanych leku. Ponadto, w dostępnych rekomendacjach klinicznych i terapeutycznych nie wymienia się stosowania tioguaniny w rozpatrywanych wskazaniach.

W 2017 roku Rada Przejrzystości AOTMiT wydała pozytywną opinię w sprawie wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)”. Zmiany dotyczyły możliwości ponownego włączenia do programu lekowego chorego odpowiadającego na wcześniejsze leczenie INF, u którego wystąpiło ponowne zaostrzenie. Wyszczególniono również możliwość ponownej kwalifikacji do programu chorego, u którego w ramach poprzedniej terapii w ramach programu wystąpiły działania niepożądane, prowadzące do przerwania terapii. Warunkiem jest ustąpienie działań

po odstawieniu leku lub zastosowania dodatkowej terapii oraz opinia lekarza prowadzącego o braku ryzyka rozpoczęcia ponownego leczenia tą substancją. Nieskuteczność wcześniejszego leczenia INF przyjęto jako przeciwwskazanie do ponownej kwalifikacji do leczenia tym lekiem.

Szczegółowy opis dokumentów wydanych przez AOTMiT zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
Program lekowy: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)”	Opinia Rady Przejrzystości, 2017	Pozytywna	Chorzy na ciężką postać choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach zmodyfikowanego programu lekowego.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie następujących zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chory, u którego zaprzestano podawania INF, zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji, u którego wystąpiło zaostrenie, jest włączany do leczenia w ramach programu; ⊗ w ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii INF, jeżeli chory był w przeszłości leczony nieskutecznie, ⊗ do programu może być ponownie włączony chory, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla chorego. <p>Proponowane w programie zmiany dotyczące możliwości ponownego włączenia do programu leczenia INF lub ADA chorych, u których doszło do nawrotu choroby lub u których wystąpiły przemijające działania niepożądane, nie stanowiące w opinii lekarza prowadzącego przeciwwskazania do podjęcia kolejnej próby terapii, są zasadne.</p>
Infliksymab (Remicade®)	Rekomendacja Prezesa, 2012	Pozytywna	Chorzy na umiarkowaną i ciężką postać choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach zmodyfikowanego programu lekowego. Aktualnie funkcjonujący program zostanie rozszerzony o dorosłych chorych z umiarkowaną, czynną postacią ChLC oraz, dzieci od 6. roku życia, z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z	<p>Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade® (infliksymab) w leczeniu średniej i ciężkiej postaci ChLC w ramach zmodyfikowanego programu lekowego. Aktualnie funkcjonujący program zostanie rozszerzony o dorosłych chorych z umiarkowaną, czynną postacią ChLC oraz, dzieci od 6. roku życia, z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołoodbytowymi.</p> <p>Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności poszerzającą opcje terapeutyczne biologicznego leczenia ChLC. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu umożliwi poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach chorych, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Prezes Agencji, w ślad</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
			ChLC z przetokami okołodbytowymi.	<p>za Stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie programem dorosłych chorych z umiarkowaną postacią choroby oraz dzieci powyżej 6. roku życia, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do wnioskowanego programu.</p> <p>Jednocześnie, Prezes Agencji zgadza się z opinią Rady, iż stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym chorych kwalifikowanych do programu.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady uważa za zasadne zmianę polegającą na podjęciu działań zmierzających do wdrożenia instrumentów dostosowanych do obecnie istniejących w Polsce zasad sprawozdawczo-rozliczeniowych oraz finansowanie wnioskowanego preparatu w obrębie już istniejącej grupy limitowej 1050.3, „blokery TNF – infliksimab”.</p>
Infliksymab (Remsima®)	Rekomendacja Prezesa, 2018	Pozytywna	<p>Chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna uczestniczący w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”.</p> <p>Rozszerzenie kryteriów włączenia do programu lekowego o chorych z umiarkowaną postacią choroby.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe i wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Ocenę skuteczności bezpieczeństwa INF w populacji dorosłych chorych przeprowadzono na podstawie badań randomizowanych z grupą kontrolną placebo. Wyniki analizy wskazują na znamienne statystycznie różnice na korzyść INF. Populacje kwalifikowane do badań rejestracyjnych obejmowały w przypadku dorosłych chorych, chorych z umiarkowaną postacią ChLC (CDAI 220-400). Ponieważ nie było możliwości wykonania porównania bezpośredniego z adalimumabem, przeprowadzono porównanie pośrednie. Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, iż stosowanie INF jest tańsze w porównaniu z adalimumabem. Co więcej najnowsze wytyczne kliniczne wskazują INF jako jedną z opcji leczenia chorych na umiarkowaną postać ChLC.</p>
Infliksymab (Inflectra®)	Rekomendacja Prezesa, 2018	Pozytywna		<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe i wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Ocenę skuteczności bezpieczeństwa INF w populacji dorosłych chorych</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				przeprowadzono na podstawie badań randomizowanych z grupą kontrolną placebo. Wyniki analizy wskazują na znamienne statystycznie różnice na korzyść INF. Populacje kwalifikowane do badań rejestracyjnych obejmowały w przypadku dorosłych chorych, chorych z umiarkowaną postacią ChLC (CDAI 220-400). Co więcej najnowsze wytyczne kliniczne wskazują INF jako jedną z opcji leczenia chorych na umiarkowaną postać ChLC.
Infliksymab (Remsima®)	Rekomendacja Prezesa, 2015	Negatywna	<p>Chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna uczestniczący w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”. Kryteria włączenia chorych do programu lekowego obejmują dzieci i dorosłych – chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa, lub wystąpiły przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia, a także chorych z ChLC cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w chorobie Leśniowskiego-Crohna stosowanego zgodnie z proponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Analiza ekonomiczna wykazała, iż stosowanie leku Remsima® w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce adalimumabu stosowanego przez rok jest terapią dominującą (tańszą i skuteczniejszą) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.</p> <p>Analogiczna analiza w stosunku do infliksymabu stosowanego przez rok wykazała, że oceniana technologia jest wysoce nieefektywna kosztowo. Jednakże, z powodu licznych ograniczeń analizy, jej wyników nie można uznać za wiarygodne.</p> <p>Analiza wpływu na budżet nie</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
<p>Infliksymab (Inflixtra[®])</p>	<p>Rekomendacja Prezesa, 2015</p>	<p>Negatywna</p>		<p>przedstawia wiarygodnych oszacowań obciążenia budżetu płatnika z uwagi na brak uwzględnienia chorych przechodzących na kolejny rok terapii w ramach proponowanego programu. Przy uwzględnieniu tej populacji chorych zmienia się wnioskowanie z analizy.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra[®] (infliksymab) w chorobie Leśniowskiego-Crohna stosowanego zgodnie z proponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, iż stosowanie leku Inflectra[®] (infliksymabu) w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce stosowania przez rok jest terapią nieefektywną kosztowo.</p> <p>Analiza wpływu na budżet nieprecyzyjnie przedstawia szacunki dot. populacji docelowej wobec czego nie można w sposób wiarygodny oszacować przewidywanego obciążenia budżetu płatnika. Jednocześnie wątpliwe wydają się być inne założenia analizy, takie jak odsetek utraty odpowiedzi na poziomie 65% (mimo iż w punktów końcowych.</p> <p>Istotne jest, że większość wytycznych klinicznych wskazuje, iż chorzy objęci leczeniem inhibitorami TNF-alfa powinni być poddani ocenie skuteczności terapii po upływie 12 miesięcy od wdrożenia leczenia. Nie ma przesłanek uzasadniających stosowanie terapii przez okres 24 miesięcy bez dokonania tejże oceny.</p> <p>Jednocześnie Prezes widzi potrzebę kontynuacji skutecznej terapii, w przypadku pogorszenia się stanu chorego, związanego z nieskutecznością zastosowania innego leczenia podtrzymującego, co jednak powinno odbyć się w ramach ponownej kwalifikacji do programu już istniejącego, obejmującego 12 mies. terapii. Należy jednak zmodyfikować jego zapisy w taki sposób, aby chory gwałtownie pogarszający się miał możliwość niezwłocznego włączenia do leczenia – bez konieczności oczekiwania 8 tygodni na ponowne rozpoczęcie terapii.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				badaniach waha się on od kilku do kilkunastu procent rocznie), czy też sposób wyliczenia kosztów w oparciu o ten odsetek.
Ustekinumab (Stelara®)	Rekomendacja Prezesa, 2018	Pozytywna	Chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna uczestniczący w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”. Kryteria włączenia chorych do leczenia ustekinumabu obejmują dorosłych chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa, lub wystąpiły przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoeconomicznych, a także przedstawione dowody naukowe i wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne. Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie z adalimumabem oraz bezpośrednio z leczeniem objawowym (BSC). Analizę kliniczną przeprowadzono na podstawie badań RCT. Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie ustekinumabu z infliksymabem. Odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu w porównaniu z BSC oraz brak istotnych różnic względem adalimumabu w ocenie skuteczności leczenia. Analiza bezpieczeństwa wykazała zbliżony profil obu porównywanych terapii biologicznych. Co więcej Prezes AOTMiT wskazał, iż najnowsze wytyczne kliniczne wskazują ustekinumab jako jedną z opcji leczenia chorych na umiarkowaną lub ciężką postać ChLC.
Adalimumab (Humira®)	Rekomendacja Prezesa, 2013	Pozytywna	Chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna uczestniczący w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”. W programie uczestniczyły osoby powyżej 18 r. ż. chore na ciężką lub umiarkowaną, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna przy braku odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami lub	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe wskazują, że adalimumab jest lekiem skutecznym pozwalającym uzyskać poprawę stanu zdrowia lub remisję u 40-80% chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, zwiększa możliwość zamknięcia się przetok, zmniejsza liczbę operacji i hospitalizacji. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. Na podstawie dostępnych dowodów można również wnioskować, że skuteczność adalimumabu jest podobna do refundowanego obecnie w ocenianym wskazaniu infliksymabu. Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości sugeruje rozważenie finansowania leku Humira® (adalimumab) w ramach funkcjonującego obecnie programu wielolekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab).

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa, 2015	Negatywna	lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub występowaniu przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia, lub występowaniu steroidozależności lub steroidooporności, lub obecności przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym – niezależnie od nasilenia choroby.	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w chorobie Leśniowskiego-Crohna stosowanego zgodnie z proponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo – ICUR, (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów) przekracza blisko trzykrotnie ustawowy próg opłacalności kosztowej dla technologii medycznych. Jednocześnie wiąże się z dużym obciążeniem budżetu płatnika publicznego, gdyż stosowanie adalimumabu zgodnie z zaproponowanym programem lekowym oznacza przedłużenie dotychczasowej terapii z 12 do 24 miesięcy u blisko 600 – 640 chorych, zwiększając tym samym inkrementalne wydatki NFZ o około 11,6 mln – 12,4 mln złotych rocznie (w wersji bez instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)). Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie wpływa na zmianę wnioskowania w zakresie efektywności kosztowej ocenianej technologii i nie redukuje znacząco wydatków płatnika z nią związanych.</p> <p>Przedstawione dowody naukowe są ograniczone dla wnioskowania o skuteczności wydłużonej terapii ADA z 12 miesięcy (zgodnie z realizowanym aktualnie programem lekowym) do 24 miesięcy (zgodnie z propozycją wnioskodawcy), głównie z powodu braku możliwości porównania (bezpośredniego lub pośredniego) terapii ADA prowadzonej przez 1 rok vs 2 lata.</p> <p>Zasadniczą wadą opisu programu lekowego jest fakt, że kryteria odpowiedzi na leczenie nie zostały jasno sprecyzowane, brak jest też określenia momentu ewaluacji skuteczności, co może prowadzić do stosowania leczenia u chorych, którzy nie odnoszą korzyści z kontynuowania terapii. Należy mieć także na uwadze pozostałe ograniczenia jakim podlega analiza kliniczna, w tym niezgodności pomiędzy badaniami a wnioskowanym programem dotyczącym populacji, czy definicji punktów końcowych.</p> <p>Istotne jest, że większość wytycznych klinicznych wskazuje, iż chorzy objęci leczeniem inhibitorami TNF-alfa powinni być poddani ocenie skuteczności terapii po upływie 12 miesięcy od wdrożenia leczenia. Nie ma przesłanek</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>uzasadniających stosowanie terapii przez okres 24 miesięcy bez dokonania tejże oceny.</p> <p>Jednocześnie Prezes widzi potrzebę kontynuacji skutecznej terapii, w przypadku pogorszenia się stanu chorego, związanego z nieskutecznością zastosowania innego leczenia podtrzymującego, co jednak powinno odbyć się w ramach ponownej kwalifikacji do programu już istniejącego, obejmującego 12 mies. terapii. Należy jednak zmodyfikować jego zapisy w taki sposób, aby chory gwałtownie pogarszający się miał możliwość niezwłocznego włączenia do leczenia – bez konieczności oczekiwania 8 tygodni na ponowne rozpoczęcie terapii.</p>
<p>Tioguaninum (Lanvis®)</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości, 2015</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przypadku niepowodzenia terapii konwencjonalnymi tiopurynami.</p>	<p>Stosowanie tioguaniny w przypadkach choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powinno być ograniczone do sytuacji wyjątkowych, w ramach nadzorowanych badań klinicznych i za zgodą komisji bioetycznej. Chorzy poddani tej terapii muszą być systematycznie kontrolowani pod kątem hepatotoksyczności i innych działań niepożądanych leku. W dostępnych rekomendacjach klinicznych i terapeutycznych nie wymienia się stosowania tioguaniny w rozpatrywanych wskazaniach.</p>

5.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

5.7.3.1. Program lekowy

Zgodnie z zapisami *Obwieszczenia MZ* z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r. (zwanym dalej: *Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r.*) aktualnie dla leczenia w chorobie Leśniowskiego-Crohna funkcjonuje Program lekowy: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)* – załącznik B.32.

Program obejmuje leczenie przeciwciałami monoklonalnymi (infliksymabem lub adalimumabem) chorych z ciężką i czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków. W ramach programu leczenie choroby realizowane jest u dzieci w wieku od 6. roku życia oraz u dorosłych chorych. Poniżej przedstawiono opis głównych warunków kwalifikacji do programu dla dorosłych chorych.

Dodatkowo w styczniu 2018 roku w ww. *Obwieszczeniu MZ* umieszczono załącznik B.32a. Jest to dodatkowy program lekowy, obejmujący te same substancje czynne, tj. adalimumab oraz infliksymab oraz zawierający identyczne zapisy dotyczące świadczeniobiorcy, schematu dawkowania leków w programie oraz badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu. Jediną różnicą jest fakt, iż w ramach Programu lekowego B.32a nie przedstawiono nazw handlowych konkretnych leków zawierających finansowe substancje czynne, natomiast został on utworzony w celu uwzględnienia finansowania kolejnego produktu leczniczego zawierającego infliksymab (Flixabi®) a zapisy uwzględniające również adalimumab teoretycznie umożliwiają objęcie finansowaniem w ramach tego programu nowych produktów leczniczych zawierających tą substancję czynną. Przy czym żaden z produktów leczniczych zawierających adalimumab nie jest obecnie przypisany do Załącznika B.32a.

Kryteria włączenia do programu leczenia ChLC obejmują chorych z:

- 1) ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik CDAI >300 punktów),
przy:

- ⊗ braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab/adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub
 - ⊗ występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia, lub
- 2) obecnością przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym – niezależnie od nasilenia choroby.

Określenie czasu leczenia inhibitorami TNF-alfa w ramach indukcji oraz terapii podtrzymującej:

- 1) terapia indukcyjna – 6 tygodni (INF) lub 12 tygodni (ADA);
- 2) leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednakże nie dłużej niż 24 miesiące (produkty lecznicze: Inflectra®, Remsima®, Flixabi®) lub 12 miesięcy (produkt leczniczy Remicade®) od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej;
- 3) leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej.

Dawkowanie INF oraz ADA zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.

Kryteria zakończenia leczenia infliksymabem lub adalimumabem:

- ⊗ brak efektów leczenia;
- ⊗ wystąpienie działań niepożądanych leczenia;
- ⊗ wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.

W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa, dopuszczonego w omawianym programie lekowym, po spełnieniu kryteriów programu.

W przypadku wystąpienia u chorego kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni (infliksymab) lub 8 tygodni (adalimumab) od zakończenia poprzedniej terapii.

Warto zauważyć, iż wg aktualnego *Programu lekowego* ciężka postać choroby definiowana jest wynikiem CDAI >300 punktów. Niemniej jednak w wielu źródłach wartość 300 zawiera się w przedziale 220-450 określanym jako choroba o umiarkowanej aktywności. Jedynie NICE [82] definiuje chorobę o ciężkiej aktywności wynikiem ≥ 300 punktów (≥ 8 punktów wg wskaźnika HB) – powyższe rozbieżności szczegółowo omówiono w rozdziale 5.3.1.

Pełną treść wyżej opisanego *Programu lekowego B.32* zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.1).

5.7.3.2. Leczenie standardowe (BSC) – badanie ankietowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁰ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Interwencja – wedolizumab

Charakterystyka wedolizumabu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Entyvio®* [11] oraz na podstawie danych z Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [19].

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.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®

Kod ATC¹¹	Wedolizumab należy do grupy leków immunosupresyjnych (selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA33).
Działanie leku	<p>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. Integryna alfa-4-beta-7 ulega ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego i wywołują stan zapalny. Wedolizumab, wiążąc się z alfa-4-beta-7 na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej błon śluzowych-1 (MAdCAM-1, ang. <i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i>), która ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonka naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego.</p> <p>Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu, który działa układowo. Selektywne działanie wedolizumabu może zapobiegać immunosupresji układowej. Dzięki innowacyjnemu mechanizmowi działania, wedolizumab jest alternatywą dla inhibitorów TNF-alfa, które stanowiły dotychczas standard leczenia u chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Entyvio® jest zarejestrowany w wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 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 konwencjonalnego lub inhibitorami TNF-alfa; ⊗ 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

¹¹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	konwencjonalnego lub inhibitorami TNF-alfa.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u></p> <p>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.</p> <p>W razie braku widocznej odpowiedzi na leczenie u chorych z ChLC korzystne może być podanie leku w 10. tygodniu. W przypadku braku widocznej korzyści terapeutycznej w ciągu 14 tygodni, nie należy kontynuować leczenia wedolizumabem.</p> <p>U części chorych, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości podawania do 300 mg produktu Entyvio® co 4 tygodnie. U chorych, którzy zareagowali na leczenie WED, można zmniejszyć dawkę i/lub odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.</p> <p>Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p><i>Wznowienie leczenia</i></p> <p>W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia można rozważyć podawanie leku co 4 tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do 1 roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność WED, bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem.</p>
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	<p>Dostępny w ramach programu lekowego: Leczenie <i>choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem (chLC) (ICD-10 K 50)</i>.</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 i/lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.7.1.</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	<p>Leczenie produktem Entyvio® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.</p>
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p>Choremu należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku oraz Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta.</p>
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>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia wedolizumabem zalicza się: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (ICD-10: J00.3), ból głowy (ICD-10: R51), bóle stawów (ICD-10: M25.5).</p> <p>Produkt leczniczy Entyvio® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p>
Finansowanie ze środków publicznych	<p>Produkt Entyvio® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.</p>

w Polsce

Produkt Entyvio® jest finansowany w ramach **Programu lekowego B.55: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zespołem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K.51).**

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Entyvio® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 [11, 39]

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania wedolizumabu

6.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹² wydanych przez zagraniczne organizacje zajmujące się oceną technologii medycznych. Łącznie odnaleziono 7 rekomendacji.

Lek	Organizacja ¹³	Rok wydania
Wedolizumab	HAS	2017 [76]
	CADTH	2016 [71]
	HMMC	2015 [77]
	NCPE	2015 [80]
	NICE	2015 [83]
	PBAC	2015 [84]
	SMC	2015 [85]

Rekomendacje wydane przez: PBAC, HAS, CADTH, NICE, HMMC i SMC były pozytywne.

Spośród odnalezionych rekomendacji, 4 dokumenty (PBAC 2015, CADTH 2016, HMMC 2015, SMC 2015) odnosiły się do wskazania obejmującego chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim po niepowodzeniu leczenia standardowego. Analitycy NICE 2015 i HAS 2017 oceniali pełną populację analizowaną w badaniach klinicznych dla WED, tj.

¹² Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹³ HAS, *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; CADTH, ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych; HMMC, ang. *Hertfordshire Medicines Management Committee* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia; NCPE, ang. *National Centre for Pharmacoeconomics* – irlandzka agencja oceny technologii medycznych; NICE, *National Institute for Health and Clinical Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; PBAC, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych; SMC, *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków

chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa. Jednakże ostatecznie wydane rekomendacje dotyczyły wyłącznie zasadności stosowania terapii po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa.

Finansowanie WED rekomendowane jest z uwzględnieniem niezaspokojonych potrzeb klinicznych, w szczególności w przypadku chorych z brakiem lub z utratą odpowiedzi lub też z brakiem tolerancji na dotychczas stosowane leczenie. Natomiast jako wskaźnik pozytywnej decyzji refundacyjnej wskazywano dostarczenie przez producenta leku w odpowiedniej cenie. Według odnalezionych rekomendacji chorych należy leczyć do momentu utraty odpowiedzi na leczenie lub konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego. Po 12 miesiącach należy ocenić zasadność dalszego stosowania terapii.

Jedyna negatywna rekomendacja została wydana przez NCPE w 2015 roku w populacji chorych w przypadku nieskuteczności leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa i wynikała ona z przedstawienia niewystarczających danych pozwalających na porównanie skuteczności WED z inhibitorami TNF-alfa, a w związku z tym określenia efektywności kosztowej WED w populacji chorych z ChLC. Niemniej jednak warto dodać, iż w październiku 2017 roku po ustaleniu odpowiedniej ceny leku, WED otrzymał pozytywną decyzję refundacyjną na terenie Irlandii, we wnioskowanym wskazaniu.

Podsumowując warto podkreślić, iż pomimo wskazywanych ograniczeń w zakresie dowodów czy możliwości porównań względem technologii opcjonalnych rekomendacje były pozytywne co świadczy o dużym znaczeniu klinicznym ocenianej technologii.

Opis rekomendacji zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Wedolizumab			
HAS 2017	Pozytywna	Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego <u>oraz</u> inhibitorami TNF-alfa.*	<p>Według HAS leczenie WED jest zasadne w przypadku chorych z brakiem odpowiedzi na terapię konwencjonalną lekami immunosupresyjnymi (azatiopryna i 6-merkaptopuryna) lub kortykosteroidami <u>oraz</u> co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa (adalimumab, infliksymab). W tak zdefiniowanej populacji brak jest obecnie alternatywnego leczenia, dlatego w praktyce możliwe jest podanie innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>W ramach analizy WED oceniano również subpopulację chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa. Ostatecznie Komisja uznała za niezasadne stosowanie WED w populacji chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, z uwagi na brak danych klinicznych umożliwiających porównanie z inhibitorami TNF-alfa, stanowiącymi w ocenie HAS komparator w tej populacji.</p>
CADTH 2016	Pozytywna	Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim	<p>Rekomendacja pozytywna dla WED wydana z zaznaczeniem, że koszty leczenia WED nie mogą przekroczyć kosztów programu leczenia najtańszą alternatywną terapią biologiczną.</p> <p>Chorzy leczeni WED powinni być pod opieką lekarza specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, a leczenie należy przerwać jeżeli nie przynosi ono korzyści terapeutycznych do momentu podania 4. dawki.</p> <p>Skuteczność WED wykazano na podstawie randomizowanych badań klinicznych w indukcji (<i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>) lub w indukcji i leczeniu podtrzymującym (<i>GEMINI II</i>) remisję w porównaniu z placebo, na podstawie oceny remisji klinicznej po 6 i 10 tygodniach. Nie ma jednakże wystarczających dowodów świadczących o istotnej klinicznie różnicy między WED a innymi lekami biologicznymi (CADTH dokonało przeglądu pięciu pośrednich porównań WED z innymi lekami biologicznymi – ograniczenia związane z tymi porównaniami uniemożliwiają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa WED w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa).</p> <p>Ocenę kosztów WED przeprowadzono na podstawie porównania względem innych leków biologicznych (ADA oraz INF). Zgodnie z zaproponowaną ceną leku, terapia WED niesie za sobą wyższe koszty względem komparatorów. W badaniach dla inhibitorów TNF-alfa nie wyszczególniono wyników dla subpopulacji chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej jednym lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa. W związku z powyższym analitycy agencji stwierdzili, iż nie jest możliwe stwierdzenie opłacalności WED względem komparatorów w tak zdefiniowanej subpopulacji chorych.</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
HMMC 2015	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa)	<p>Rekomendacja wydana w oparciu o rekomendacje opracowane przez NICE oraz SMC w 2015 roku.</p> <p>W rekomendacji zwraca się uwagę, iż w czasie stosowania WED należy ocenić jego skuteczność w 10. tygodniu. Chorzy, w przypadku których nie uzyskano odpowiedzi mogą otrzymać kolejną dawkę w 10. tygodniu. Począwszy od 14. tygodnia terapia kontynuowana jest tylko w przypadku chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, a lek podaje się co 8 tygodni. Leczenia nie należy kontynuować, jeżeli nie przyniosło ono korzyści terapeutycznych do 14. tygodnia. Odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie wyniku HB w 14. tygodniu o więcej niż 2 punkty.</p> <p>Zasadność stosowania WED powinna zostać zweryfikowana również po 12 miesiącach leczenia. W przypadku chorych z całkowitą remisją w 12. miesiącu leczenia należy rozważyć przerwanie terapii.</p>
NCPE 2015	Negatywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa)	<p>Badania kliniczne WED wykazały niewielkie korzyści nad placebo w fazie indukcji, wyniki nie były jednak spójne w obrębie różnych podgrup chorych. Z powodu braku dostępności danych porównujących skuteczność WED z terapią inhibitorami TNF-alfa (przyjęty komparator), stwierdzono, iż brak jest wystarczających dowodów dotyczących skuteczności klinicznej i opłacalności (efektywności kosztowej) stosowania WED.</p> <p>Rekomendacja została wydana z uwzględnieniem powyższych ograniczeń dla porównania WED względem inhibitorów TNF-alfa oraz proponowanej przez wnioskodawcę ceny leku.</p> <p>Niemniej jednak warto dodać, iż w październiku 2017 roku po ustaleniu odpowiedniej ceny leku, WED otrzymał pozytywną decyzję refundacyjną we wnioskowanym wskazaniu [81].</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
NICE 2015	Pozytywna	Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia inhibitorami TNF-alfa.*	<p>Komitet, rozważając inkrementalny wskaźnik efektywności kosztowej dla WED w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (innym niż biologiczne) u chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, uznał, że stanowi on efektywną kosztowo terapię wg źródeł NHS.</p> <p>WED powinien być podawany w ramach odpowiedniego programu terapeutycznego do momentu utraty odpowiedzi na leczenie lub konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (w zależności co nastąpiło jako pierwsze). Po 12 miesiącach leczenia, należy ponownie określić celowość kontynuacji leczenia. Terapia powinna być kontynuowana jedynie w przypadku jasnych dowodów o uzyskiwaniu korzyści klinicznych. W przypadku chorych z całkowitą remisją w 12. miesiącu leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii, a w przypadku nawrotu choroby, ponowne rozpoczęcie terapii.</p> <p>Chorzy, którzy kontynuują terapię WED powinni być monitorowani co najmniej co 12 miesięcy, w celu podjęcia decyzji o kontynuacji leczenia.</p> <p>Biorąc pod uwagę wysoką niezaspokojoną potrzebę skutecznej terapii u chorych z ograniczonymi możliwościami leczenia, tj. chorych z utratą odpowiedzi, z przeciwwskazaniami lub chorych nietolerujących leczenia inhibitorami TNF-alfa, Komitet uznał że WED odpowiednią i jedyną dostępną opcję terapeutyczną dla tej grupy chorych.</p> <p>Komitet uznał za konieczne dostarczenie leku przez producenta po wcześniejszym uzgodnieniu jego ceny.</p> <p>W ramach analizy WED oceniano również subpopulację chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa. Ostatecznie rekomendacja nie uwzględniła tej subpopulacji chorych, ponieważ nie udowodniono opłacalności w stosowaniu WED względem inhibitorów TNF-alfa u chorych nieleczonych uprzednio lekami z tej grupy.</p>
PBAC 2015	Pozytywna	Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (również chorzy z zespołem krótkiego jelita, stomią lub rozległą chorobą jelita cienkiego, o ile nie kwalifikują się do leczenia adalimumabem lub infliksymabem).	<p>Rekomendacja wydana na podstawie oceny minimalizacji kosztów względem infliksymabu oraz adalimumabu stosowanych w I linii leczenia biologicznego.</p> <p>WED powinien być rozpatrywany w ramach drugiej linii leczenia jako opcja alternatywna w przypadku chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkim, po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej, tj. w I linii leczenia biologicznego. Ponadto WED może stanowić bardziej odpowiednią alternatywną opcję leczenia dla zabiegu chirurgicznego. Nie wykazano widocznych różnic w wynikach w grupie chorych stosujących wcześniej leki z grupy inhibitorów TNF-alfa, a chorymi nie stosujących tych leków.</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
SMC 2015	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa)	Zgodnie z wynikami 2 badań klinicznych, stwierdzono wyższy odsetek uzyskania remisji klinicznej w 6. tygodniu leczenia – indukcja remisji (wyniki istotne statystycznie w przypadku 1 z badań) oraz w 52. tygodniu w fazie leczenia podtrzymującego w porównaniu z placebo (wynik istotny statystycznie). Zasadność stosowania WED przez okres powyżej 1 roku, powinna zostać zweryfikowana po 12 miesiącach leczenia. W przypadku chorych z całkowitą remisją w 12 miesiącu leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii, a w przypadku nawrotu choroby, ponowne rozpoczęcie terapii. Rekomendacja ta jest zależna od utrzymania zawartego porozumienia podziału ryzyka (PAS) w Szkocji lub oficjalnej ceny na tym samym poziomie lub niższym.

*Populacje rozpatrywane przez HAS w 2017 roku oraz NICE w 2015 roku obejmowały również chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, jednakże ostateczne rekomendacje wydano dla populacji chorych wyłącznie po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa

7. Uzasadnienie wyboru komparatorów

AOTMiT [1] 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* [44] 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) [52] 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.

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI powyżej 220 punktów) po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Najnowsze zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego, jako standard leczenia ChLC po niepowodzeniu terapii standardowej wskazują podawanie leków biologicznych, w tym inhibitorów TNF-alfa i wedolizumabu. Z kolei u chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub przerwanie odpowiedzi lub też brak tolerancji terapii lekiem biologicznym, powinno rozważyć się przede wszystkim zmianę na inny lek biologiczny, intensyfikację terapii (szczegółowy opis wytycznych klinicznych został przedstawiony w rozdziale 5.7.1).

Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce leczenie biologiczne chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa prowadzone jest obecnie w ramach programu lekowego: *Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*, wyłącznie w przypadku chorych z ciężkim nasileniem choroby (wynik CDAI>300 punktów). W ramach tego programu finansowana jest terapia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa (ADA i INF). Do obecnie obowiązującego programu kwalifikowani są chorzy, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie standardowe i/lub inhibitorami TNF-alfa (finansowanymi w

ramach ww. programu lekowego), lub też w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia.

Wnioskowanym okresem terapii dla wedolizumabu w ramach programu lekowego są 24 miesiące. W ramach obecnie obowiązującego programu lekowego 24-miesięczna terapia dostępna jest dla chorych leczonych biologicznymi lekami biopodobnymi infliksymabu. Terapia adalimumabem ograniczona jest natomiast do 12 miesięcy.

W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa, dopuszczonego w omawianym programie lekowym, po spełnieniu kryteriów programu. Natomiast w przypadku wystąpienia u chorego kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni (infliksymab) lub 8 tygodni (adalimumab) od zakończenia poprzedniej terapii. Szczegółowy opis programu lekowego został zaprezentowany w rozdziale 5.7.3.1.

Natomiast w populacji chorych z umiarkowanym nasileniem choroby po niepowodzeniu leczenia standardowego pojawia się w Polsce problem braku dostępności do finansowanego leczenia biologicznego. Obecnie refundowane są wyłącznie leki klasyfikowane do terapii standardowej (glikokortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany). Niemniej jednak opierając się zarówno na wytycznych klinicznych, jak i rekomendacjach zagranicznych stwierdzić należy, iż w tej grupie chorych terapie biologiczne powinny być stosowane. Jest to szczególnie ważne w takiej populacji, gdyż istnieje wysokie ryzyko dalszego nasilania objawów oraz wystąpienia ciężkich powikłań. Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne, wskazania rejestracyjne leków biologicznych, jak również oceniane w ostatnim czasie przez AOTMiT wnioski refundacyjne dotyczące zasadności finansowania infliksymabu w populacji chorych z umiarkowaną postacią ChLC, jako dodatkowe, potencjalne komparatory dla WED we wskazaniu obejmującym chorych z umiarkowanym nasileniem ChLC, uwzględnić należy również adalimumab oraz infliksymab.

Podsumowując wszystkie powyższe informacje, uznano, iż komparatorami w niniejszej analizie w leczeniu dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów) po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub terapii inhibitorami TNF-alfa jest:

- ⊗ **leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany) – wyłącznie w populacji chorych z umiarkowanym nasileniem choroby;**
- ⊗ **infliksymab;**
- ⊗ **adalimumab.**

7.1. Komparatory

W poniższych podrozdziałach zaprezentowano szczegółową charakterystykę leków stosowanych w ramach leczenia standardowego (glikokortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany) oraz w ramach obecnego programu lekowego (adalimumab oraz infliksymab).

7.1.1. Leczenie standardowe

W poniższych tabelach zaprezentowano szczegółową charakterystykę wybranych substancji z poszczególnych grup leków stosowanych w ramach leczenia standardowego stosowanego u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim:

- ⊗ glikokortykosteroidy:
 - ⊗ budezonid;
 - ⊗ prednizon;
 - ⊗ prednizolon;
 - ⊗ metyloprednizolon;
- ⊗ tiopuryny:
 - ⊗ azatiopryna;
 - ⊗ merkaptopuryna;
- ⊗ aminosalicylany:
 - ⊗ mesalazyna;
 - ⊗ sulfasalazyna.

Tabela 8
Charakterystyka komparatorów – glikokortykosteroidy

Komparator	Budezonid	Prednizon	Prednizolon	Metyloprednizolon
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteriod do stosowania miejscowego Kod ATC: A 07 EA 06	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy Kod ATC: H02 AB 07	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy Kod ATC: H02 AB 06	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego – kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego Kod ATC: H02 AB 04
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 23.07.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB	Data rejestracji: 28.08.1990 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Data rejestracji: 17.02.1972 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Data rejestracji: 02.10.1996 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG
Działanie leku	<p>Dokładny mechanizm działania nie jest znany. Prawdopodobnie polega on na działaniu przeciwzapalnym. Wewnętrzna aktywność budezonidu, mierzona jako powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, jest około 15 razy większa niż prednizolonu.</p> <p>Dane z badań klinicznych wskazują, że produkt Entocort® ma działanie miejscowe. Przy porównywalnej z prednizolonem skuteczności klinicznej wykazuje znacząco mniejszy wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, ogólnoustrojowe wskaźniki reakcji zapalnej, stężenie glukozy i aktywność fosfatazy zasadowej.</p>	<p>Prednizon/prednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Prednizon jest związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu – prednizolon. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizolonu.</p> <p>Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać lub 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. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.</p>		<p>Metyloprednizolon jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym.</p> <p>Charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwzapalnym niż prednizolon oraz powoduje zatrzymanie sodu i wody w organizmie w mniejszym stopniu niż prednizolon. Stosunek siły działania metyloprednizolonu do hydrokortyzonu wynosi co najmniej jak cztery do jednego.</p> <p>Glikokortykosteroidy przenikają przez błony komórkowe i tworzą kompleksy z odpowiednimi receptorami cytoplazmatycznymi. Kompleksy te następnie wnikają do jądra komórkowego i wiążą się z DNA (chromatyną), stymulując transkrypcję mRNA, a następnie syntezę białek enzymów, które są prawdopodobnie</p>

Komparator	Budezonid	Prednizon	Prednizolon	Metylprednizolon
				<p>odpowiedzialne za liczne efekty działania glikokortykosteroidów.</p> <p>Większość wskazań terapeutycznych opiera się na przeciwzapalnych, immunosupresyjnych i przeciwalergicznym właściwościach glikokortykosteroidów, które odpowiadają za następujące działania: lokalne zmniejszenie ilości komórek zapalnych, zmniejszenie światła naczyń krwionośnych, stabilizacja błon lizosomalnych, zahamowanie fagocytozy, zmniejszenie produkcji prostaglandyn oraz ich pochodnych.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Lek Entocort® wskazany jest w chorobie Leśniowskiego-Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmująca jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą.</p>	<p>Lek Encorton® /Encortolon® wskazany jest w leczeniu: m.in. chorób przewodu pokarmowego (<u>w tym ChLC</u>), chorób układu endokrynnego, chorób alergicznych o ciężkim przebiegu, opornych na inne metody leczenia, kolagenoz, chorób skóry i błon śluzowych, chorób układu krwiotwórczego, chorób nowotworowych, chorób neurologicznych, chorób układu oddechowego, chorób reumatycznych, chorób oka, chorób układu oddechowego, chorób reumatycznych czy innych, niereumatycznych stanów zapalnych.</p>		<p>Glikokortykosteroidy wskazane są do stosowania objawowego (z wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych) w: chorobach układu pokarmowego (<u>w tym ChLC</u>), w chorobach reumatycznych, układowych chorobach tkanki łącznej, chorobach dermatologicznych, alergicznych, nowotworowych, układu nerwowego, układu oddechowego, krwi, oczu, w obrzękach oraz przeszczepianiu narządów.</p>
Dawkowanie i sposób przyjmowania [^]	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie dla każdego chorego, zależnie od nasilenia choroby. Zawsze należy stosować</p>	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego</p>	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu</p>	<p>Dawka początkowa zależy od stopnia ciężkości leczonej choroby i wynosi zazwyczaj od 4 do 48 mg na dobę.</p>

Komparator	Budezonid	Prednizon	Prednizolon	Metylprednizolon
	<p>najmniejszą skuteczną dawkę. Podczas zaostrzenia choroby zalecana dawka dobową wynosi 9 mg/dobę. Produkt należy stosować w tej dawce nie dłużej niż 8 tygodni. Następnie, w celu utrzymania remisji, zaleca się podawanie leku w dawce 6 mg/dobę. W celu zastąpienia prednizolonu u chorych zależnych od steroidów zaleca się dawkę 6 mg/dobę.</p> <p>Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać ani żuć. W razie trudności z połykaniem kapsułkę można otworzyć, a jej zawartość połknąć po wymieszaniu z łyżką stołową soku jabłkowego. Produkt należy zażywać rano. Podczas odstawiania, należy stopniowo zmniejszać dawkę.</p>	<p>wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia: o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Zwykle stosowane dawki: od 5 do 60 mg/dobę, maksymalnie do 250 mg/dobę.</p>	<p>pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. Zwykle stosowane dawki: od 5 do 60 mg/dobę, maksymalnie do 250 mg/dobę.</p> <p>Należy podawać w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.</p>	<p>W przypadku poprawy stanu klinicznego należy ustalić dawkę podtrzymującą poprzez stopniowe zmniejszanie dawki początkowej w odpowiednich odstępach czasu.</p>
Działania niepożądane	<p>Spośród działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się m.in.:</p> <p>kołatanie serca (ICD-10 R00.2), zahamowanie wydzielania endogennego ACTH i kortyzolu (ICD-10 E27.3), objawy charakterystyczne dla zespołu Cushinga (ICD-10 E24.2), niewyraźne widzenie (ICD-10 H53.8 H53.8), dyspepsja (ICD-10 R10.1), hipokaliemia (ICD-10 E87.6), skurcze mięśni (ICD-10 R25.2), zmiany zachowania takie</p>	<p>Krótkotrwałe stosowanie prednizonu podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko dotyczy przede wszystkim chorych otrzymujących prednizon długotrwałe.</p> <p>Nie przedstawiono częstości występowania dla poszczególnych działań (brak informacji, które ze zdarzeń występują co najmniej często). Natomiast spośród działań niepożądanych wymienia się m.in.:</p> <p>Wtórna niedoczynność kory nadnerczy (ICD-10 E27.3) i przysadki (ICD-10</p>	<p>Krótkotrwałe stosowanie prednizolonu, podobnie jak innych kortykosteroidów tylko sporadycznie powoduje działania niepożądane. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczy przede wszystkim chorych otrzymujących prednizolon długotrwałe, jednakże nie u wszystkich chorych działania te występują.</p> <p>Nie przedstawiono częstości występowania dla</p>	<p>Podczas krótkotrwałego leczenia działania niepożądane występują rzadko. Mogą jednak mieć charakter układowy. Podobnie jak w przypadku leczenia wszystkimi steroidami należy dokładnie monitorować działania niepożądane, także w czasie krótkotrwałego leczenia. Spośród działań niepożądanych wymienia się m.in. (nie podano częstości występowania):</p> <p>Zakażenia oportunistyczne (ICD-10 B99), reakcje nadwrażliwości</p>

Komparator	Budezonid	Prednizon	Prednizolon	Metylprednizolon
	<p>jak nerwowość (ICD-10 R45.0), bezsenność (ICD-10 G47.0) i zmiany nastroju (ICD-10 F39), zaburzenia miesiączkowania (ICD-10 N92.6), reakcje skórne, tj. pokrzywka (ICD-10 L50), osutka (ICD-10 R21), osłabienie odporności na zakażenia (ICD-10 D89.9).</p>	<p>E23.1), objawy schizofrenii (ICD-10 F23.2), majaczenie (ICD-10 F05.8), nieostre widzenie (ICD-10 H53.8), wrzód trawienny (ICD-10 K25) i jego następstwa, rozstępy skórne (ICD-10 L90.6), trądzik (ICD-10 L70), osłabienie mięśni (ICD-10 M62.8), miopatie steroidowe (ICD-10 G72.0), reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość (ICD-10 T88.6).</p>	<p>poszczególnych działań (brak informacji, które ze zdarzeń występują co najmniej często). Natomiast spośród działań niepożądanych wymienia się m.in.:</p> <p>Wtórna niedoczynność kory nadnerczy (ICD-10 E27.3) i przysadki (ICD-10 E23.1), objawy schizofrenii (ICD-10 F23.2), majaczenie (ICD-10 F05.8), nieostre widzenie (ICD-10 H53.8), zespoły zakrzepowozatorowe (ICD-10 I74.9), owrzodzenie żołądka i jelit (ICD-10 K25), rozstępy skórne (ICD-10 L90.6), trądzik (ICD-10 L70), osłabienie mięśni (ICD-10 M62.8), miopatie steroidowe (ICD-10 G72.0), reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość (ICD-10 T88.6).</p>	<p>(ICD-10 T88.6), leukocytoza (ICD-10 D72.8), retencja sodu (ICD-10 E87.8), zaburzenia afektywne (ICD-10 F30-F39), zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego (ICD-10 G93.2), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (ICD-10 R42), zdarzenia zakrzepowe (ICD-10 I74), zator tętnicy płucnej (ICD-10 I26), wrzody trawienne (ICD-10 K25), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (ICD-10 R74), obrzęk naczynioruchowy (ICD-10 T78.3), osłabienie mięśni (ICD-10 M62), zaburzone gojenie się ran (ICD-10 T81.3), złamania kompresyjne kręgosłupa (ICD-10 G95.2).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt: Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, Choroba Leśniowskiego-Crohna, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli Wskazanie pozarejestracyjne: m.in. postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; mikroskopowe zapalenie jelit <u>Poziom odpłatności:</u> 30%:</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt: Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym ChLC) Wskazanie pozarejestracyjne: m.in. miastenia; zespół miasteniczny, miopatia zapalna, neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego), obturacyjne choroby płuc (w przypadkach innych niż określone w ChPL), choroby autoimmunizacyjne (w przypadkach innych niż określone w ChPL), stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt: Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym ChLC) Wskazanie pozarejestracyjne: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia, autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia, eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia, stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18. roku życia</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt, 50% We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym ChLC)</p>

Komparator	Budezonid	Prednizon	Prednizolon	Metylprednizolon
	Wskazanie pozarejestracyjne: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18. roku życia	<u>Poziom odpłatności</u> : bezpłatny do limitu: Wskazanie: nowotwory złośliwe.		

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Entocort®, ChPL Encorton®, ChPL Encortolon®, ChPL Medrol® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 r. [8, 9, 10, 13, 39]

^dawkowanie jeżeli było podane, zaprezentowane wyłącznie dla omawianego wskazania

Tabela 9
Charakterystyka komparatorów – tiopuryny oraz aminosalicylany

Komparator	Tiopuryny		Aminosalicylany	
	Azatiopryna	Merkaptopuryna	Sulfasalazyna	Mesalazyna
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne – inne Kod ATC: L 04 AX 01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe – analogi puryny Kod ATC: L 01 BB 02	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego. pochodne kwasu aminosalicylowego Kod ATC: A 07 EC 01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach jelit Kod ATC: A 07 EC 02
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 8 listopada 1974 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „Vis” [®] Spółka z o.o., Polska”	Data rejestracji: 5 czerwca 1979 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „Vis” [®] Spółka z o.o., Polska”	Data rejestracji: 1 marca 2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Data rejestracji: 30 stycznia 2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Ferring GmbH
Działanie leku	Działanie immunosupresyjne azatiopryny jest wielostronne. Polega na uwolnieniu merkaptopuryny, blokowaniu grup –SH przez alkilację, hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych, a w efekcie zmniejszenie proliferacji komórek związanych z odpowiedzią immunologiczną oraz powoduje uszkodzenie DNA przez wbudowanie tioanalogów puryn.	Merkaptopuryna jest nieaktywnym prolekiem. Metabolity 6-merkaptopuryny hamują syntezę <i>de novo</i> puryny i interkonwersję nukleotydów purynowych. Nukleotydy tioguaniny są również wbudowywane w kwasy nukleinowe co przyczynia się do cytotoksycznego działania tego leku.	Sulfasalazyna jest połączeniem kwasu 5-aminosalicylowego z sulfapyrydyną, wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Mechanizm działania sulfasalazyny w chorobach zapalnych jelit związany jest z działaniem przeciwzapalnym powstającej miejscowo mesalazyny. Dodatkowo, wykryto działanie immunosupresyjne w wyniku zahamowania metabolizmu limfocytów	Mechanizm działania mesalazyny nie jest w pełni zrozumiały, jednakże wskazuje się na takie mechanizmy zachodzące w śluzówce jelita, jak aktywacja izoforny-gamma receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów (PRAR-gamma) i hamowanie czynnika jądrowego kappa B

Komparator	Tiopuryny		Aminosalicylany	
	Azatiopryna	Merkaptopuryna	Sulfasalazyna	Mesalazyna
			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.	(NF-κB). Farmakologiczne działania mesalazyny <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> polegają na hamowaniu chemotaksji leukocytów, zmniejszeniu wytwarzania cytokin i leukotrienów oraz usuwaniu wolnych rodników. Nie wiadomo, który z tych mechanizmów, jeśli którykolwiek, ma dominujący wpływ na skuteczność kliniczną mesalazyny.
Zarejestrowane wskazanie	Leczenie chorób o podłożu autoimmunologicznym m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów, gdy przeciwwskazane są kortykosteroidy, występuje oporność lub nietolerancja. Zastosowanie po przeszczepie narządów.	Leczenie ChLC oraz WZJG. Merkaptopuryna wskazana jest również w leczeniu ostrych białaczek: limfoblastycznej, mieloblastycznej, przewlekłej białacze granulocytowej.	Leczenie chorób zapalnych jelit (w tym ChLC) oraz reumatoidalnego zapalenia stawów, opornego na leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych.	Leczenie ChLC oraz WZJG.
Dawkowanie i sposób przyjmowania [^]	Lek stosuje się w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg. Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Jeżeli po 3 miesiącach stan chorego nie poprawia się należy rozważyć odstawienie leku. Lek w postaci tabletek należy stosować, gdy tylko pacjent jest w stanie przyjmować leki doustnie. Lek najlepiej jest stosować po	Merkaptopurynę stosuje się doustnie, po posiłku. Dawka początkowa przeważnie wynosi 2,5 mg/kg/dobę lub 50-75 mg/m ² powierzchni ciała/dobę. W leczeniu ChLC stosowana jest dawka: 1 do 1,5 mg/kg/dobę.	Dawkowanie należy dostosować indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego, tolerancji leku oraz reakcji na leczenie. Dobowa dawka powinna być rozłożona równomiernie w ciągu dnia. W ciężkich zaostrzeniach: 2-4 tabletek, 3-4 razy/dobę (3-8 g/dobę). Łagodne i umiarkowane rzuty: 2 tabletki, 3-4 razy/dobę. Leczenie podtrzymujące: 2 tabletki, 2-3 razy/dobę. Stosowanie długotrwałe.	Dawkowanie w ChLC w czynnej fazie choroby i w leczeniu podtrzymującym: Dawkę należy ustalać indywidualnie, do 4 g/dobę w dawkach podzielonych.

Komparator	Tiopuryny		Aminosalicylany	
	Azatiopryna	Merkaptopuryna	Sulfasalazyna	Mesalazyna
	posiłku, popijając wodą.			
Działania niepożądane	<p>Spośród działań niepożądanych raportowane bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się:</p> <p>Leukopenię (ICD-10 R72), małopłytkowość (ICD-10 D69.5), gorączka (ICD-10 R50), ból mięśni (ICD-10 M79.1), ból stawów (ICD-10 M25.5), spadki ciśnienia krwi (ICD-10 I95.2), zaburzenia rytmu serca (ICD-10 R00.8), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), jadłowstręt (ICD-10 R63.0), zastój żółci (ICD-10 K71.0), zaburzenia czynności wątroby (ICD-10 R94.5).</p>	<p>Spośród działań niepożądanych raportowane bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się:</p> <p>Zahamowanie czynności szpiku (ICD-10 D61.9), leukopenia (ICD-10 R72), trombocytopenia (ICD-10 D69.6), hyperurykemia (ICD-10 E79.0), hyperurykozuria (ICD-10 R39.8), napad dny moczanowej (ICD-10 M10), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), utrata apetytu (ICD-10 R63.0), żółtaczka (ICD-10 R17), zwiększenie stężenia bilirubiny związanej (ICD-10 R80.6), zwiększenie stężenia transaminaz (ICD-10 R74.0), zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej (ICD-10 R74.8).</p> <p>Zahamowanie czynności szpiku mogą utrzymywać się dość długo po odstawieniu leku. Zaburzenia czynności wątroby i żółtaczka cholestatyczna zwykle szybko ustępują po przerwaniu leczenia.</p>	<p>Spośród działań niepożądanych raportowane bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się:</p> <p>Leukopenia (ICD-10 R72), utrata apetytu (ICD-10 R63.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), ból głowy (ICD-10 R51), zaburzenia smaku (ICD-10 R43.2), szum w uszach (ICD-10 H93.1), kaszel (ICD-10 R05), zaburzenia żołądkowe (ICD-10 K31.9), nudności (ICD-10 R11), ból brzucha (ICD-10 R10.4), biegunka (ICD-10 K52.9), wzdęcia (ICD-10 R14), wymioty (ICD-10 R11), skaza krwotoczna (ICD-10 D69.9), świąd (ICD-10 L29), bole stawów (ICD-10 M25.5), proteinuria (ICD-10 R80), gorączka (ICD-10 R50).</p>	<p>Spośród działań niepożądanych raportowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się:</p> <p>Biegunka (ICD-10 K52.9), nudności (ICD-10 R11), ból brzucha (ICD-10 R10.4), ból głowy (ICD-10 R51), wymioty (ICD-10 R11), wzdęcie (ICD-10 R14) oraz wysypka (ICD-10 L27.0).</p> <p>Ważne jest, aby mieć na uwadze, iż szereg z raportowanych zaburzeń może być również przypisanych samej chorobie zapalnej jelita.</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt:</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, oraz m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestrycyjne)</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt:</p> <p>Wskazanie: Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu:</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt:</p> <p>Wskazanie: Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestrycyjne)</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> 30%:</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt:</p> <p>Wskazanie: Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, mikroskopowe zapalenie jelit (wskazanie pozarejestrycyjne), choroba uchyłkowa jelit (wskazanie</p>

Komparator	Tiopuryny		Aminosalicylany	
	Azatiopryna	Merkaptopuryna	Sulfasalazyna	Mesalazyna
	<p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu:</p> <p>Wskazanie: nowotwory złośliwe</p>	<p>Wskazanie: nowotwory złośliwe</p>	<p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydawania decyzji</p>	<p>pozarejestacyjne)</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Azathioprine VIS®, ChPL Mercaptopurinum VIS®, ChPL Salazopyrin EN®, ChPL Pentasa® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 r. [7, 14, 15, 17, 39]

^dawkowanie jeżeli było podane, zaprezentowane wyłącznie dla omawianego wskazania

7.1.2. Adalimumab

Produkt leczniczy Humira® został dopuszczony do obrotu na terenie UE dnia 8 września 2003 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co KG. Produkt leczniczy Humira® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce w dawce 20 mg, 40 mg/0,8 ml, 40 mg/0,4 ml lub 80 mg, oraz we wstrzykiwaczu w dawce 40 mg/0,8 ml, 40 mg/0,4 ml lub 80 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Humira®

Komparator	Adalimumab
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) Kod ATC: L 04 AB 04
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 8 września 2003 Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.
Działanie leku	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF, blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC 50 wynosi 0,1-0,2 nM).
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Humira® wskazany jest w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroby Leśniowskiego-Crohna – umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem i/lub lekiem immunosupresyjnym, nie tolerują takiego leczenia lub jest ono w ich przypadku przeciwwskazane ze względów medycznych; ⊗ choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży; ⊗ reumatoidalnego zapalenia stawów; ⊗ młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów; ⊗ osiowej spondyloartropatii; ⊗ łuszczycowego zapalenia stawów; ⊗ łuszczycy; ⊗ łuszczycy zwyczajnej u dzieci i młodzieży; ⊗ ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych; ⊗ wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; ⊗ zapalenia błony naczyniowej oka; ⊗ zapalenia błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży.

Komparator	Adalimumab
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania*</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Humira® powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt Humira® jest wskazany.</p> <p>Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, chorzy mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira®, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.</p> <p>W czasie leczenia produktem leczniczym Humira® należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i/lub lekami immunomodulującymi).</p> <p>Zalecany schemat dawkowania produktu Humira® w okresie indukcji u dorosłych chorych z <u>czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna</u> o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tygodniu 0., a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0. (jako cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.</p> <p>Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli chory przerwał stosowanie produktu Humira®, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Humira®.</p> <p>Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.</p> <p>U chorych, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Humira® 40 mg co drugi tydzień może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg produktu leczniczego Humira® co drugi tydzień.</p> <p>U chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U chorego nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.</p>

Komparator	Adalimumab
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Chorzy otrzymujący leki z grupy inhibitorów TNF-alfa są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Chorych należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira®. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania stanowią: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne, umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA¹⁴).</p> <p>Kobietom w wieku rozrodczym bezwzględnie zaleca się stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Humira®. Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu Humira® w okresie ciąży są ograniczone.</p> <p>Nie wiadomo, czy adalimumab przenika do mleka kobiecego lub wchłania się do ustroju po spożyciu. Ponieważ ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Humira®.</p> <p>Humira® może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu Humira® wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Najczęściej występujące działania niepożądane (≥1/10): Zakażenia dróg oddechowych (w tym: zakażenie dolnych dróg oddechowych (ICD-10 J22), zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10 J06.9), zapalenie płuc (ICD-10 J12-18), zapalenie zatok (ICD-10 J01), zapalenie gardła (ICD-10 J02), zapalenie części nosowej gardła (ICD-10 J02) i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki (ICD-10 J12)), leukopenia (ICD-10 R72) (w tym: neutropenia i agranulocytoza (ICD-10 D70)), niedokrwistość (ICD-10 D59), zwiększenie stężenia lipidów (ICD-10 E78), bóle głowy (ICD-10 R51), bóle brzucha (ICD-10 R10), nudności i wymioty (ICD-10 R11), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10 R74), wysypka (ICD-10 R21), bóle mięśniowo-szkieletowe (ICD-10 M79.1), odczyn w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10 T80.8).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p> <p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50).</p> <p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).</p> <p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.35: Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3).</p> <p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.36: Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45).</p> <p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.47: Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0).</p>

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Humira® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 r. [12, 39]

¹⁴ ang. *New York Heart Association* – skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego, służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca

7.1.3. Infliksymab

Produkt leczniczy Remicade® został dopuszczony do obrotu na terenie UE dnia 13 sierpnia 1999 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen Biologics B.V. Produkt leczniczy Remicade® dostępny jest w dawce 100 mg w postaci proszku do sporządzenia koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 11
Charakterystyka produktu leczniczego Remicade®

Komparator	Infliksymab
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa) Kod ATC: L04AB02
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 13 sierpień 1999 r. Podmiot odpowiedzialny: Janssen Biologics B.V.
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 (TNF-alfa), ale nie wiążącym się z limfotoksyną alfa (TNF-beta).
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Remicade® wskazany jest w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroby Leśniowskiego-Crohna: <ul style="list-style-type: none"> • <u>umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni schemat leczenia kortykosteroidem i/lub lekiem immunosupresyjnym, nie tolerują takiego leczenia lub jest ono w ich przypadku przeciwwskazane;</u> • czynna postać choroby z przetokami u dorosłych chorych, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne); ⊗ choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci; ⊗ reumatoidalnego zapalenia stawów; ⊗ łuszczycowego zapalenia stawów; ⊗ łuszczycy; ⊗ wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; ⊗ wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży; ⊗ zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.
Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Leczenie produktem leczniczym Remicade® powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zapalnych chorób jelit. Produkt leczniczy Remicade® należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remicade® powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. W umiarkowanej, do ciężkiej czynnej postaci ChLC w ramach indukcji podaje się dawkę 5 mg/kg w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli chory nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. U chorych odpowiadających na leczenie, zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie podtrzymujące: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni;

Komparator	Inflixymab
	<p>⊛ ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg, jeśli objawy choroby wystąpią ponownie.</p> <p>Istnieją ograniczone dane wskazujące, że u chorych, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg, ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u chorych, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.</p> <p>Produkt leczniczy Remicade® powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich chorych, którym podano produkt leczniczy Remicade® należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Chorzy mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i/lub paracetamol. Można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości.</p> <p>U starannie wybranych dorosłych chorych, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy produktu leczniczego Remicade® (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można rozważyć podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u chorego wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można zastosować wolniejsze tempo podawania wlewu.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Przeciwwskazania do stosowania stanowią: nadwrażliwość na infliksymab, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie, gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne, umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).</p> <p>Chorzy muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Remicade®. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotną jest obserwacja chorych w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Remicade® należy przerwać jeśli u chorego wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia produktem leczniczym Remicade®.</p> <p>Nie wiadomo, czy infliksymab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, dlatego kobiety nie powinny karmić piersią co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem leczniczym Remicade®.</p> <p>Produkt leczniczy Remicade® może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu leczniczego Remicade® mogą wystąpić zawroty głowy.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Najczęściej występujące działania niepożądane (≥1/10): Zakażenia wirusowe (ICD-10 B34.9), ból głowy (ICD-10 R51), zakażenia górnych dróg oddechowych (ICD-10 J06.9), zapalenie zatok (ICD-10 J01), bóle brzucha (ICD-10 R10), nudności (ICD-10 R11), reakcje związane z infuzją (ICD-10 T80), ból (ICD-10 R52.9).</p>

Komparator	Inflixymab
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p> <p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50).</p> <p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.32a: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50).</p> <p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).</p> <p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.35: Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3).</p> <p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.36: Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)) (ICD-10 M45).</p> <p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.47: Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0).</p> <p>Finansowanie w ramach Programu lekowego B.55: Leczenie pacjentów z Wrzodziejącym Zapaleniem Jelita Grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</p>

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Remicade® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 [16, 39]

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 też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki

dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skali lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

Po uwzględnieniu danych przedstawionych w powyższych rozdziałach, w szczególności w podrozdziale dotyczącym objawów choroby (podrozdział 5.5), a także na podstawie analizy *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®*, zasadnym wydaje się rozpatrywanie w dalszych częściach analizy m.in. takich efektów zdrowotnych jak:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ trwała remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej;
- ⊗ ocena aktywności choroby na podstawie skali CDAI lub wskaźnika HB;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów;
- ⊗ jakość życia;
- ⊗ parametry laboratoryjne;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej kluczowych punktów końcowych spośród wskazanych powyżej efektów zdrowotnych, na podstawie rejestracyjnych badań *GEMINI II* i *GEMINI III* [45, 47]. W ramach oceny istotności klinicznej, w przypadku punktów końcowych będących surogatami, przedstawione zostaną również dane na temat ich korelacji ze śmiertelnością, nasileniem choroby lub jakością życia chorych. Jeżeli nie będzie możliwa walidacja surogatowych punktów końcowych w odniesieniu do analizowanego problemu zdrowotnego, przedstawione zostaną jak najbardziej wiarygodne dane w populacji chorych z ChLC.

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 12.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej kluczowych punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność			
Remisja kliniczna	Skala CDAI	Im niższy wynik według skali CDAI oraz większa redukcja objawów aktywności choroby, tym skuteczniejsze leczenie. Wystąpienie danego punktu końcowego u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów [46] stanowi zmianę istotną klinicznie świadczącą o remisji klinicznej, natomiast redukcja wyniku według skali CDAI o ≥ 100 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie świadczącą o odpowiedzi na leczenie. Skala CDAI uznaje się jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia WED w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [55].
	Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów.		
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 II</i>).			
Trwała remisja kliniczna			
Odpowiedź kliniczna	Skala CDAI	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane [27]
	Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥ 100 punktów.		
Profil bezpieczeństwa	Bezpieczeństwo było analizowane od pierwszej dawki badanego leku przez cały założony w badaniu okres obserwacji. Według Cochrane Handbook [27] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z dobrą praktyką kliniczną (ang. <i>good clinical practice</i>) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane		
	Związek z badanym lekiem: ⊕ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem ⊕ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy		

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>sposób związane z lekiem</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 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.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji. Do oceny skuteczności praktycznej włączane będą badania obserwacyjne.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach. 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 względem leczenia standardowego, adalimumabu i infliksymabu w populacji dorosłych chorych z ChLC z nasileniem umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub 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 [1] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [27]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów TNF-alfa;
- ⊗ **interwencja:** wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym zgodnie z podstawowym dawkowaniem zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio®*: w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące). Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną;
- ⊗ **komparatory:**
 - ⊗ **leczenie standardowe aminosalicylany, kortykosteroidy, tiopuryny (azatiopryna, merkaptopuryna)** – dawkowanie zgodnie z praktyką kliniczną;
 - ⊗ **adalimumab** – dawkowanie zgodnie z programem lekowym *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*;
 - ⊗ **infliksymab** – dawkowanie zgodnie z programem lekowym *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*;
 - ⊗ **dowolny** w przypadku braku badań bezpośrednio 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.: odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, wygojenie błony śluzowej, wynik w skali CDAI, wynik według wskaźnika HB, stosowanie kortykosteroidów, jakość życia, parametry laboratoryjne, profil bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:**
 - ⊗ **opracowania wtórne** (przeeglądy 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).

Zgodnie z wynikiem wstępnego przeglądu oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®* można wskazać, że dla wedolizumabu dostępne są 2 randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: badanie *GEMINI II* [45] oraz *GEMINI III* [47], porównujące wedolizumab względem placebo. W obu grupach u chorych stosowano odpowiednie leczenie standardowe. Do badań włączano chorych zarówno po niepowodzeniu leczenia standardowego jak i inhibitorami TNF-alfa. Badanie *GEMINI III* obejmowało ocenę okresu indukcji remisji w pierwszych 10 tygodniach leczenia, natomiast badanie *GEMINI II* składało się z analizy okresu indukcji + leczenia podtrzymującego o okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Odnaleziono także publikację opisującą długookresowe stosowanie wedolizumabu (badanie *GEMINI LTS* [54]), w którym uczestniczyli również chorzy z badań *GEMINI II* oraz *GEMINI III*, a okres obserwacji umożliwi ocenę WED w horyzoncie 2- oraz 3-letnim.

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

Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących WED względem pozostałych komparatorów (ADA i INF), dlatego też w ramach analizy klinicznej wykonany zostanie kolejny przegląd systematyczny badań pierwotnych dla komparatorów.

Na podstawie wstępnego wyszukiwania odnaleziono szereg badań randomizowanych zarówno dla adalimumabu jak i infliksymabu w populacji dorosłych chorych z ChLC z grupą kontrolną placebo, w tym badania *CHARM* (publikacja *Colombel 2007* [18]), *ACCENT I* (publikacja *Hanauer 2002* [22]) czy *CLASSIC I* (publikacja *Hanauer 2006* [23]). Dlatego też wykonana zostanie próba porównania pośredniego WED vs ADA i WED vs INF, z uwzględnieniem placebo jako wspólnej referencji. Badania dla ADA i INF zostaną

szczegółowo przeanalizowane pod względem metodyki, kryteriów włączenia oraz stosowanej interwencji, tak, aby porównania z wedolizumabem dostarczyły kompletnych i wiarygodnych wyników o jak najwyższej jakości.

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 (lek Entyvio®) w leczeniu dorosłych chorych z ChLC z nasileniem umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów TNF-alfa, finansowanego w ramach *Programu lekowego: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem (ChLC) (ICD-10 K50)* (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 udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dane kosztowe oraz komparatory dostosowane zostaną 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 komparatorami 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).

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 z ChLC z nasileniem umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów TNF-alfa, w ramach wnioskowanego *Programu lekowego*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone 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 ChLC będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w ramach wnioskowanego *Programu lekowego*.

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.

11. Załączniki

11.1. Badanie ankietowe

[Redacted content]

3. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]

11.2. Program lekowy: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)

Tabela 13

Program lekowy: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)¹⁵

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna z zastosowaniem infliksymabu (produkty lecznicze: Inflectra®, Remsima®) – terapia podtrzymująca do 24 miesięcy.		
<p>1. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) infliksymabem u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia</p> <p>1.1 Kryteria włączenia</p> <p>1) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów), przy:</p> <p>a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa</p> <p>lub</p> <p>b) występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia</p>	<p>Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego - Crohna u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia oraz u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia</p> <p>Dawkowanie infliksymabu zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji ECCO/ESPGHAN.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia infliksymabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej; 2) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 3) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 4) poziom kreatyniny w surowicy; 5) białko C-reaktywne; 6) badanie ogólne moczu; 7) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 8) antygen HBs; 9) przeciwciała anty HCV; 10) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo); 11) stężenie elektrolitów w surowicy; 12) RTG klatki piersiowej;

¹⁵ nie przedstawiono opisu Programu lekowego B.32a, ponieważ zapisy w są identyczne (obejmuje on te same substancje czynne, tj. adalimumab oraz infliksymab oraz zawiera identyczne zapisy dotyczące świadczeniobiorcy, schematu dawkowania leków w programie oraz badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu). Jediną różnicą jest fakt, iż w ramach Programu lekowego B.32a nie przedstawiono nazw handlowych konkretnych leków zawierających finansowe substancje czynne, natomiast został on utworzony w celu finansowania innych produktów leczniczych zawierających ADA lub INF

<p>lub</p> <p>2) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne, - niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.</p> <p>W trakcie kwalifikacji do programu wszyscy chorzy leczeni infliksymabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla pacjenta przyjmującego infliksymab. Potwierdzenie faktu otrzymania ww. Karty Ostrzeżeń dla pacjenta przechowywane jest w dokumentacji medycznej pacjenta.</p> <p>1.2 Leczenie podtrzymujące infliksymabem</p> <p>Co najmniej 2 tygodnie po podaniu trzeciej dawki infliksymabu należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów.</p> <p>2. Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.</p> <p>2.1 Kryteria włączenia</p> <p>3) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż 		<p>13) EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów);</p> <p>14) obliczenie wartości wskaźnika CDAI u pacjentów powyżej 18 roku życia / PCDAI u dzieci.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia infliksymabem</p> <p>W przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym u osób dorosłych, świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać, co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI przynajmniej, co 16 tygodni.</p> <p>W przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym u dzieci, świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać, co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika PCDAI.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę PCDAI przynajmniej co 16 tygodni.</p> <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;
---	--	---

<p> infliksymab inhibitorami TNF alfa lub <ul style="list-style-type: none"> • występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub </p> <p> 4) obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym - niezależnie od nasilenia choroby. </p> <p> Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu. </p> <p> 3. Określenie czasu leczenia infliksymabem dzieci i dorosłych w programie </p> <p> 4) Terapia indukcyjna - 6 tygodni; 5) Leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. </p> <p> 4. Kryteria wyłączenia dzieci i dorosłych z programu leczenia infliksymabem </p> <p> W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu: </p> <p> 1) nadwrażliwość na leki stosowane w programie; 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) niestabilna choroba wieńcowa; </p>		<p> 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. </p>
---	--	---

<p>5) przewlekła niewydolność oddechowa;</p> <p>6) przewlekła niewydolność nerek;</p> <p>7) przewlekłą niewydolność wątroby;</p> <p>8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;</p> <p>9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby;</p> <p>10) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;</p> <p>12) powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego – chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).</p> <p>5. Zakończenie leczenia dzieci i dorosłych infliksymabem</p> <p>1) brak efektów leczenia;</p> <p>2) wystąpienie działań niepożądanych leczenia;</p> <p>3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.</p> <p>Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt. 1-3.</p> <p>Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia.</p> <p>W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia</p>		
--	--	--

<p>infiksymabem lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p> <p>Kryteria ponownego włączenia do programu dla populacji pediatrycznej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania infliksymabu, zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji, u którego wystąpiło zaostrzenie, jest włączany do leczenia w ramach programu. Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności PCDAI > 10 punktów. 2. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii infliksymabem, jeśli pacjent był w przeszłości leczony nieskutecznie. 3. Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta. 		
---	--	--

Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna z zastosowaniem infliksymabu (produkty leczniczy: Remicade®) – terapia podtrzymująca do 12 miesięcy.

1. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) infliksymabem u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia

1.1 Kryteria włączenia

ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów), przy:

- a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa

lub

- b) występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia

lub

- 2) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne,

- niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.

W trakcie kwalifikacji do programu wszyscy chorzy leczeni infliksymabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla pacjenta przyjmującego infliksymab. Potwierdzenie faktu otrzymania ww. Karty Ostrzeżeń dla pacjenta przechowywane jest w dokumentacji medycznej pacjenta.

1.2 Leczenie podtrzymujące infliksymabem

Co najmniej 2 tygodnie po podaniu trzeciej dawki infliksymabu należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie

Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego - Crohna u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia oraz u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.

Dawkowanie infliksymabu zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji ECCO/ESPGHAN.

1. Badania przy kwalifikacji do leczenia infliksymabem

- 1) morfologia krwi obwodowej;
- 2) aminotransferaza alaninowa (AIAT);
- 3) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
- 4) poziom kreatyniny w surowicy;
- 5) białko C-reaktywne;
- 6) badanie ogólne moczu;
- 7) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;
- 8) antygen HBs;
- 9) przeciwciała anty HCV;
- 10) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo);
- 11) stężenie elektrolitów w surowicy;
- 12) RTG klatki piersiowej;
- 13) EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów);
- 14) obliczenie wartości wskaźnika CDAI u pacjentów powyżej 18 roku życia / PCDAI u dzieci.

2. Monitorowanie leczenia infliksymabem

W przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym u osób dorosłych, świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać, co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI.

W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI przynajmniej, co 8 tygodni.

W przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu indukcyjnym u dzieci, świadczeniodawca jest zobowiązany

<p>przy użyciu skali PCDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów.</p> <p>2. Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.</p> <p>2.1 Kryteria włączenia</p> <p>1) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub b) występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia <p>lub</p> <p>2) obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym</p> <p>- niezależnie od nasilenia choroby.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.</p> <p>3. Określenie czasu leczenia infliksymabem dzieci i dorosłych w programie</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) Terapia indukcyjna - 6 tygodni; 2) Leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać 		<p>wykonać, co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika PCDAI.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę PCDAI przynajmniej co 8 tygodni.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ul 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.
--	--	--

<p>aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia dzieci i dorosłych z programu leczenia infliksymabem</p> <p>W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na leki stosowane w programie; 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) niestabilna choroba wieńcowa; 5) przewlekła niewydolność oddechowa; 6) przewlekła niewydolność nerek; 7) przewlekłą niewydolność wątroby; 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby; 10) ciąża lub karmienie piersią; 11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu; 12) powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego – chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego). <p>5. Zakończenie leczenia dzieci i dorosłych</p>		
--	--	--

<p>infliksymabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak efektów leczenia; 2) wystąpienie działań niepożądanych leczenia; 3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. <p>Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt. 1-3.</p> <p>Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia.</p> <p>W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksymabem lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p> <p>Kryteria ponownego włączenia do programu dla populacji pediatrycznej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania infliksymabu, zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji, u którego 		
---	--	--

<p>wystąpiło zaostrzenie, jest włączany do leczenia w ramach programu. Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności PCDAI > 10 punktów.</p> <p>2. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii infliksymabem, jeśli pacjent był w przeszłości leczony nieskutecznie.</p> <p>3. Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>		
<p>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (produkt leczniczy: Humira®) – terapia podtrzymująca do 12 miesięcy.</p>		
<p>1. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) adalimumabem u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia</p> <p>1.1 Kryteria włączenia</p> <p>1) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów), przy:</p> <p style="padding-left: 20px;">a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa</p> <p style="padding-left: 20px;">lub</p> <p style="padding-left: 20px;">b) występowaniu przeciwwskazań medycznych lub działań niepożądanych takiego leczenia</p> <p>lub</p> <p>2) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne,</p>	<p>Leczenie adalimumabem choroby Leśniowskiego - Crohna u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia oraz u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia</p> <p>Dawkowanie adalimumabu zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji ECCO/ESPGHAN.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia adalimumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej; 2) aminotransferaza alaninowa(AIAT); 3) aminotransferaza asparaginianowa(AspAT); 4) poziom kreatyniny w surowicy; 5) białko C-reaktywne; 6) badanie ogólne moczu; 7) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon 8) antygen HBs; 9) przeciwciała anty HCV; 10) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo); 11) stężenie elektrolitów w surowicy; 12) RTG klatki piersiowej; 13) EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów); 14) obliczenie wartości wskaźnika CDAI u pacjentów

<p>- niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia adalimumabem oraz w okresie do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu.</p> <p>1.2 Leczenie podtrzymujące adalimumabem</p> <p>Co najmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia adalimumabem, a ich dotychczasowe leczenie adalimumabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu, 2) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie , 3) nie zachodzą okoliczności o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia. <p>2. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia</p> <p>2.1 Do programu mogą zostać włączeni pacjenci w przypadku wystąpienia łącznie następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek pacjenta: 18 lat i więcej; 2) Ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna 		<p>powyżej 18 roku życia / PCDAI u dzieci..</p> <p>2. Monitorowanie leczenia adalimumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) W przypadku stosowania adalimumabu w ramach 12 tygodniowej terapii indukcyjnej u osób dorosłych, po upływie 2 tygodni od podania pacjentowi ostatniej dawki leku świadczeniodawca wykonuje u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI. 2) W przypadku stosowania adalimumabu w ramach leczenia podtrzymującego, co najmniej raz na 3 miesiące świadczeniodawca wykonuje u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI. 3) W przypadku stosowania adalimumabu w leczeniu indukcyjnym u dzieci, świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać, co najmniej po 2 tygodniach od podania ostatniej dawki leku następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. 4) Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika PCDAI., 5) W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę PCDAI co najmniej raz na 3 miesiące. <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
--	--	---

<p>(wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy:</p> <p>a) braku odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa</p> <p>lub</p> <p>b) występowaniu przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia</p> <p>lub</p> <p>c) obecności przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym - niezależnie od nasilenia choroby.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia adalimumabem oraz w okresie do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu.</p> <p>3. Określenie czasu leczenia adalimumabem dzieci i dorosłych w programie</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapia indukcyjna adalimumabem – trwa 12 tygodni; ⊗ leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej. <p>4. Kryteria wyłączenia dzieci i dorosłych z programu leczenia adalimumabem</p> <p>W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:</p> <p>1) nadwrażliwość na leki stosowane w programie;</p>		<p>NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	--

<p>2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne,</p> <p>3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;</p> <p>4) niestabilna choroba wieńcowa;</p> <p>5) przewlekła niewydolność oddechowa;</p> <p>6) przewlekła niewydolność nerek;</p> <p>7) przewlekła niewydolność wątroby;</p> <p>8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;</p> <p>9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby;</p> <p>10) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;</p> <p>12) powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego- zamykanie przetok może i powinno odbywać się w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).</p> <p>5. Zakończenie leczenia dzieci i dorosłych adalimumabem</p> <p>Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku:</p> <p>1) brak efektów leczenia;</p> <p>2) wystąpienie działań niepożądanych leczenia;</p> <p>3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.</p> <p>Zakończenie leczenia następuje w przypadku spełnienia przynajmniej jednego kryterium wymienionych w punktach od 1 do 3.</p> <p>W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia</p>		
--	--	--

<p>adalimumabem lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p> <p>Kryteria ponownego włączenia do programu dla populacji pediatrycznej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania adalimumabu, zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji, u którego wystąpiło zaostrzenie, jest włączany do leczenia w ramach programu. Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności PCDAI > 10 punktów. 2. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii adalimumabem, jeśli pacjent był w przeszłości leczony nieskutecznie. 3. Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta. 		
--	--	--

11.3. Projekt Programu lekowego:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]</p>		
---	--	--

11.4. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 15.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
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 5
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 5.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 7

12. Spis tabel

Tabela 1 Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie skali CDAI	26
Tabela 2 Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB	27
Tabela 3 Wiedeńska i montrealaska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna	28
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	40
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	54
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®	65
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	69
Tabela 8 Charakterystyka komparatorów – glikokortykosteroidy	76
Tabela 9 Charakterystyka komparatorów – tiopuryny oraz aminosalicylany	80
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Humira®	84
Tabela 11 Charakterystyka produktu leczniczego Remicade®	87
Tabela 12. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej kluczowych punktów końcowych włączonych do analizy	92
Tabela 13 Program lekowy: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)	112
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 15. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem*
MZ129

13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. 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
3. Bartnik W., *Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit*, *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007, 2 (5)
4. Baumgart D, C., Sandborn W. J., *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies*, *Lancet* 2007, 369: 1641-1657
5. Bąk E., Soszka A., Stelmaszuk T. i in., *Ocena jakości życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, *Nowa Med.* 2015, 22 (2): 45-53
6. Best W. R., Bectel J. M., Singleton J. W., Gern F., *Development of a crohn's disease activity index*, *Gastroenterology* 1976, 70: 439-444
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®*,
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24734> (data dostępu: 18.05.2018 r.)
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®*,
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1680> (data dostępu 18.05.2018 r.)
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon®*,
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2201> (data dostępu 18.05.2018 r.)
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Entocort®*,
http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_Entocort_3mg_kaps_przedl_uwaln.pdf (data dostępu 18.05.2018 r.)
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®*,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf (data dostępu 18.05.2018 r.)
12. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (data dostępu: 18.05.2018 r.)

-
13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol®*,
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4230> (data dostępu: 18.05.2018 r.)
14. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Mercaptopurinum VIS®*,
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4276> (data dostępu: 18.05.2018 r.)
15. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pentasa®*,
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9966> (data dostępu: 18.05.2018 r.)
16. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®*,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf (data dostępu: 18.05.2018 r.)
17. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN®*,
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10050> (data dostępu: 18.05.2018 r.)
18. Colombel J. F., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., *Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial*, *Gastroenterology* 2007, 132: 52-65
19. EMA, *Entyvio Assessment report 2013*,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf (data dostępu: 18.05.2018 r.)
20. Fedak D., Pawlica D., Ciećko-Michalska I. i in., *Zastosowanie wybranych wskaźników granulocytarnych w diagnostyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna doniesienie wstępne*, *Przegląd Lekarski* 2010, 67 (1)
21. Ghazi I. J., *Crohn Disease*, Medscape <http://emedicine.medscape.com/article/172940-overview> (data dostępu: 18.05.2018 r.)
22. Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R. i in., *Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial*, *Lancet* 2002, 359: 1541-49
23. Hanauer S. B., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., *Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial*, *Gastroenterology* 2006, 130: 323-333
24. Hanauer S. B., *Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities*, *Inflammatory Bowel Diseases* 2006, 12 (1)
-

-
25. Harvey R. F., Bradshaw J. M., *A simple index of Crohn's-disease activity*, Lancet 1980, 1 (8167): 514
 26. Hebzda A., Szczebłowska D., Serwin D. i in., *Choroba Leśniowskiego-Crohna – diagnostyka i leczenie*, *Pediatrics i Medycyna Rodzinna* 2011, 7 (2): 98-103
 27. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, <http://handbook-5-1.cochrane.org/> (data dostępu 18.05.2018 r.)
 28. Jankowski M., Zegarski W., *Choroba Leśniowskiego-Crohna a rak jelita grubego*, *Współczesna Onkologia* 2006, 10 (4): 160-163
 29. Kalinowska A., Binowski G., Zabielska A., Strachota S., *Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, MAHTA, 2018
 30. Knutson D., Greenberg G., Cronau H., *Management of Crohn's Disease - A Practical Approach*, *American Family Physician* 2003, 68 (4): 707-714
 31. Kosińska B., *Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń*, *Nowiny Lekarskie* 2006, 75 (4): 382-388
 32. Lakatos P. L., Kiss L. S., *Current status of thiopurine analogues in the treatment in Crohn's disease*, *World J Gastroenterol* 2011, 17 (39): 4372-4381
 33. Lewis R. T., Maron D. J., *Efficacy and Complications of Surgery for Crohn's Disease*, *Gastroenterology & Hepatology* 2010, 6 (9): 587-596
 34. Łodyga M., Eder P., Bartnik W., i in., *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012; 7 (6): 317-338
 35. Mierzwa G., Czerwionka-Szaflarska M., Bała G., *Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży – obserwacje własne*, *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007, 2 (1): 22-26
 36. Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M. i in., *Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review*, *Gastroenterology* 2012, 142: 46-54
 37. Narodowy Fundusz Zdrowia, Jednorodne Grupy Pacjentów, <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/jednorodne-grupy-pacjentow/> (data dostępu: 18.05.2018 r.)
 38. NICE, *Infliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease, Technology appraisal guidance*, 19 May 2010,
-

- <https://www.nice.org.uk/guidance/ta187/resources/infliximab-and-adalimumab-for-the-treatment-of-crohns-disease-pdf-82598501180869> (data dostępu: 09.11.2018 r.)
39. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r.
 40. Ouyang Q., Wang Y., Hu R., *Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in China*, http://www.dr.falkpharma.com/fileadmin/media/presentationen/fs163/S1_P4.pdf (data dostępu: 05.11.2018 r.)
 41. Radwan P., *Steroidooporność i steroidozależność w nieswoistych chorobach zapalnych jelit*, *Gastroenterologia Kliniczna* 2015, 7 (2): 46-52
 42. Rejestr choroby Crohna, <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> (data dostępu: 18.05.2018 r.)
 43. Rosenbach Y., Hartman C., Shapiro R., i in., *Adalimumab treatment in children with refractory Crohn's disease*, *Digestive Diseases and Sciences* 2010, 55(3): 747-753
 44. 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
 45. Sandborn W. J. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., *Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease*, *New England Journal of Medicine*. 2013, 369 (8): 711-721
 46. Sandborn W., Feagan B., Hanauer S. i in., *A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's Disease*, *Gastroenterology* 2002, 122: 512-530
 47. Sands B. E. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., *Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed*, *Gastroenterology*. 2014, 147 (3): 618-627
 48. Strona internetowa Crohn's & Colitis UK, *Surgery for Crohn's Disease – information sheet*, <http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/files.crohnsandcolitis.org.uk/Publications/surgery-for-crohns-disease.pdf> (data dostępu: 18.05.2018 r.)

49. Swora E., *Ocena subpopulacji limfocytów T-regulatorowych, cytokin Th1/Th2, stanu odżywienia u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit*, Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Poznań 2012, <http://www.wbc.poznan.pl/Content/261913/index.pdf> (data dostępu: 18.05.2018 r.)
50. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 934-940
51. Szymańska E., Kierkuś J., *Monitoring Crohn's disease activity: clinical, endoscopic and histological indices*, *Postępy Nauk Medycznych* 2014, 3: 181-185
52. *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
53. Van Assche G., Dignass A., Panes J., i in., *The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis*, *Journal of Crohn's and Colitis* 2010, 4: 7-27
54. Vermeire S., Loftus E. V., Colombel J. F. i in., *Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease*, *J Crohns Colitis*. 2017, 11 (4): 412-424
55. Vermeire S., Schreiber S., Sandborn W. i in., *Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey–Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity*, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010, 8: 357-363
56. Walters T., Steinhart A., Bernstein C. i in., *Validating crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence*, *Inflamm Bowel Dis* 2011, 17: 1547-1556
57. Żurawski J., *Znaczenie diagnostyki histopatologicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna*, *Nowiny Lekarskie* 2009, 78(1): 55-59

Wytyczne i rekomendacje

58. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 128/2017 z dnia 22 maja 2017 r. w sprawie oceny wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)”*, 2017
59. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 5/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Lanvis® (tioguaninum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2015
60. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 101/2015 z dnia 18 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymb) w ramach*

- programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, 2015*
61. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 102/2015 z dnia 23 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra® (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, 2015*
 62. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego „leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50), 2013*
 63. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 85/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade® (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, 2012*
 64. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 94/2015 z dnia 3 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, 2015*
 65. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 102/2018 z dnia 29 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, 2018*
 66. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 107/2018 z dnia 9 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra® (infliksymab), 100 mg, 1 fiolka proszku, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, 2018*
 67. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 114/2018 z dnia 16 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1 fiol. 30 ml; Stelara® (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 1 amp.-strzyk., 1 ml, w ramach*

- programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”*, 2018
68. ACG, American College of Gastroenterology, *ACG Clinical Guideline: Management of Crohn’s Disease in Adults*, Am J Gastroenterol 2018, 113: 481-517
 69. Bernstein C., Eliakim A., Fedail S. i in., World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (WGO), *Inflammatory Bowel Disease*, Update August 2015, 1-36
 70. BSG, *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*, Gut 2011, 60 (5): 571-607
 71. CADTH, *Canadian Drug Expert Committee final recommendation Vedolizumab (Entyvio – Takeda Canada Inc.)*, 27 October 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424355/pdf/Bookshelf_NBK424355.pdf (data dostępu: 18.05.2018 r.)
 72. CJSJG, Committee of the Japanese Society of Gastroenterology, *Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn’s disease, integrated with formal consensus of experts in Japan*, J Gastroenterol 2013, 48: 31-72
 73. ECCO, *3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management*, Journal of Crohn’s and Colitis, 2017, 3–25
 74. GESA, *Australian Guidelines for General Practitioners and Physicians, Inflammatory Bowel Disease*, fourth edition 2017 (draft) http://cart.gesa.org.au/membes/files/Clinical%20Guidelines%20and%20Updates/2017_IBD_guidelines_DRAFT_for_consultation_20102017.pdf (data dostępu: 18.05.2018 r.)
 75. Guyatt G. H., Oxman A. D., Vist G. E. i in., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2008, 336: 924-926
 76. HAS, Commission de la Transparence, *Avis 6 Decembre 2017, Entyvio 300 mg, poudre pour solution a diluer pour perfusion*, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16483_ENTYVIO_PIC_REEV_Avis2_CT16483.pdf, (data dostępu: 18.05.2018 r.)
 77. HMMC, Hertfordshire Medicines Management Committee (HMMC) *NICE technology appraisals – recommended NICE TAG 352 – Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn’s disease after prior therapy*, August 2015, [http://www.enhertscg.nhs.uk/sites/default/files/content_files/Prescribing/Local_Decisions/Gastro_Intestinal_System/Vedolizumab%20for%20Crohns%20disease%20TA352%2001512%20\(HMMC\).pdf](http://www.enhertscg.nhs.uk/sites/default/files/content_files/Prescribing/Local_Decisions/Gastro_Intestinal_System/Vedolizumab%20for%20Crohns%20disease%20TA352%2001512%20(HMMC).pdf) (data dostępu: 18.05.2018 r.)

-
78. Matsuoka K., Kobayashi T., Ueno F. i in., Japanese Society of Gastroenterology (JSGE), *Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease*, J Gastroenterol 2018, 53: 305-353
 79. Łodyga M., Eder P., Bartnik W. i in., (GRKK/PTG) *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, Przegląd Gastroenterologiczny 2012, 7(6): 317-338
 80. NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, *Cost-effectiveness of vedolizumab (Entyvio®) for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease 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*, November 2015, <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/10/Summary-Crohns-disease.pdf> (data dostępu: 18.05.2018 r.)
 81. NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, *Vedolizumab (Entyvio®) in Crohn's Disease*, <http://www.ncpe.ie/drugs/vedolizumab-entyvio-in-crohns-disease/> (data dostępu: 17.05.2018 r.)
 82. NICE, *Crohn's disease: management, Clinical guideline*, published: 10 October 2012 (update: May 2016)
 83. NICE, *Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy*, August 2015, NICE technology appraisal guidance 352
 84. PBAC, *Public Summary Document, Vedolizumab, 300 mg vial*, March 2015 PBAC Meeting, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/vedolizumab-1-psd-march-2015.pdf> (data dostępu: 18.05.2018 r.)
 85. SMC, *Vedolizumab 300mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio®)*, SMC No. (1064/15), https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vedolizumab_Entyvio_FINAL_June_2015_for_website.pdf (data dostępu: 18.05.2018 r.)
 86. Terdiman J. P., Gruss C. B., Heidelbaugh J. J. i in., (AGA) *American Gastroenterological Association Institute Guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alfa biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's Disease*, Gastroenterology 2013, 145: 1459-1463
-