



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Takeda Pharma sp. z o.o.

Warszawa, 11.02.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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"> ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis wytycznych klinicznych, ⊗ Opis problemu zdrowotnego, ⊗ Opis kierunków analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis wytycznych klinicznych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis wytycznych klinicznych; ⊗ Opis praktyki klinicznej i finansowania; ⊗ Opis wyboru komparatora; ⊗ Opis kierunków analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis wytycznych klinicznych; ⊗ Opis rekomendacji; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis wytycznych klinicznych.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Pharma sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	13
3. Uzasadnienie wnioskowanego wskazania.....	14
3.1. Populacja docelowa	14
4. Problem zdrowotny – wrzodziejące zapalenie jelita grubego.....	15
4.1. Definicja i klasyfikacja	15
4.2. Etiologia i patogenezę.....	16
4.3. Rozpoznawanie.....	18
4.3.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby	20
4.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	25
4.4.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	25
4.4.2. Rokowanie i powikłania	26
4.4.3. Monitorowanie postępów leczenia.....	27
4.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	28
4.6. Aktualne postępowanie medyczne	30
4.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	31
4.6.2. Rekomendacje AOTMiT	58
4.6.3. Praktyka kliniczna w Polsce	66

5. Interwencja – wedolizumab	67
5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania.....	69
6. Komparatory	75
6.1. Leczenie standardowe	76
7. Efekty zdrowotne	86
8. Rodzaj i jakość dowodów	93
9. Kierunki analiz	93
9.1. Analiza kliniczna.....	93
9.2. Analiza ekonomiczna	97
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	97
10. Załączniki	99
10.1. Projekt programu lekowego.....	99
10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	103
11. Spis tabel	104
12. Bibliografia	105

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> – kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AI	ang. <i>Activity Index</i> – skala aktywności
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASUC	ang. <i>acute severe ulcerative colitis</i> – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWSOZ	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
AZA	azatiopryna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CAI	ang. <i>Clinical Activity Index</i> – skala aktywności klinicznej
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
CsA	cyklosporyna
DAI	ang. <i>Disease Activity index</i> – skala aktywności choroby
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>EuroQol-5 Dimension</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia
EQ-VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja ds. Żywności i Leków
FNCCG	ang. <i>French national consensus clinical guidelines or the management of ulcerative colitis</i> – francuskie wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oparte na konsensusie
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Wspólna Komisja Federalna
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GDG	ang. <i>Guideline Development Group</i> – grupa ds. rozwoju wytycznych
GETECCU	hiszp. <i>Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa</i> – hiszpańska grupa robocza ds. leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Skrót	Rozwinięcie
GOL	golimumab
GRKK	Wytoczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HMMC	ang. <i>Hertfordshire Medicines Management Committee</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBDQ	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
IgG1, IgG2	immunoglobulina G1, immunoglobulina G2
IgM	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina M
INF	infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MKCIPZ	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NK	ang. <i>natural killers</i> – grupa komórek układu odpornościowego odpowiedzialna za zjawisko naturalnej cytotoksyczności
OB	odczyn Biernackiego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PGA	ang. <i>physician's global assessment</i> – ocena stanu chorego przez lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PMAPC	ang. <i>Pan Mersey Area Prescribing Committee</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
PUCAI	ang. <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> – pediatryczna skala oceny aktywności choroby
QALY	ang. <i>quality-adjusted life years</i> – lata życia skorygowane jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RSS	ang. <i>risk shared scheme</i> – instrument podziału ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SBC	<i>Sociedade Brasileira de Coloproctologia</i> – brazylijskie stowarzyszenie koloproktologiczne

Skrót	Rozwinięcie
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Survey</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
Th	ang. <i>T helper cells</i> – limfocyt Th
Th1, Th2	limfocyt Th1, limfocyt Th2
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TORONTO	ang. <i>Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group</i> – konsensus wypracowany przez kanadyjskie środowisko gastroenterologiczne
Ts	ang. <i>regulatory T cells</i> – limfocyty T regulatorowe (supresorowe)
UCDAI	ang. <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> – skala aktywności WZJG
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WED	wedolizumab
WGO	ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> – światowa organizacja gastroenterologiczna
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego dla leku Entyvio® (WED, wedolizumab), stosowanego w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. Lek ten jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.55 (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*) w ww. wskazaniu, nie dłużej niż przez 54 tygodnie od momentu podania pierwszej dawki. Celem raportu jest zniesienie ograniczenia czasowego terapii w ramach programu lekowego, pozostawiając lekarzom decyzję co do właściwego czasu leczenia i umożliwiając im tym samym prowadzenie optymalnej i zindywidualizowanej ścieżki leczenia uzależnionej wyłącznie od stanu klinicznego chorego. Mając na uwadze różny status chorych znajdujących się w Programie lekowym B.55 względem uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa (wynikający z odmiennych ścieżek leczenia) analizę przeprowadzono w dwóch podgrupach:

- ⊗ wśród chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego;
- ⊗ wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono: opis problemu zdrowotnego, wskaźników epidemiologicznych oraz opis technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

WYNIKI

Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających od kilku tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Dokładna przyczyna choroby nie jest znana. Zakłada się, że wpływ na jej rozwój mają złożone interakcje między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, bakteryjnymi oraz zaburzenia jelitowych mechanizmów odpornościowych. WZJG jest obecnie chorobą nieuleczalną, a zatem rokowanie co do wyleczenia jest niepomysłne. Jakość życia chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit jest niższa niż u populacji ogólnej. Choroba dotyczy często ludzi młodych – największy szczyt zachorowalności przypada między 15. a 25. rokiem życia.

Wskaźnik zapadalności na WZJG w 2014 roku w Polsce oszacowano na 33,2 przypadków na 100 tys. osób, a wskaźnik chorobowości określa się jako 248,0 na 100 tys. osób.

Aktualne postępowanie medyczne

Rodzaj terapii powinien zostać dostosowany do aktywności choroby, ciężkości nasilenia objawów (łagodne, umiarkowane lub ciężkie nasilenie choroby) oraz zasięgu zmian zapalnych. Nadrzędnym celem leczenia WZJG jest uzyskanie u chorego potwierdzonego endoskopowo stanu tzw. głębokiej remisji klinicznej, najlepiej bez podawania kortykosteroidów. W dotychczasowej praktyce klinicznej u chorych na WZJG stosuje się kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA, np. mesalazyna lub sulfasalazyna), kortykosteroidy (np. prednizon lub prednizolon) oraz leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (azatiopryna, 6-merkaptopuryna). Po niepowodzeniu wyżej opisanego leczenia standardowego zaleca się zastosowanie leków biologicznych. Ponadto w najnowszych amerykańskich wytycznych klinicznych z 2019 roku, zwraca się uwagę na uzasadnione zastosowanie w pierwszej kolejności selektywnej terapii (jaką jest wedolizumab) przed wdrożeniem leków biologicznych działających ogólnoustrojowo (np. infliksymabu).

W Polsce refundowanymi lekami biologicznymi są wedolizumab oraz infliksymab. Niemniej jednak czas tego leczenia ograniczony jest odpowiednio do 54 tygodni i 12 miesięcy. Po zakończeniu tego czasu leczenie zostaje przerwane (nie jest dalej refundowane), w związku z czym chorzy zmuszeni są stosować wyłącznie leczenie standardowe, tj. aminosalicylany, kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn.

Kluczową kwestią jest wskazanie, iż określone w programie lekowym 54 tygodnie maksymalnej terapii, stanowi ograniczenie administracyjne i nie znajduje odzwierciedlenia w zaleceniach klinicznych. Zaprzestanie skutecznej terapii u chorego, naraża go na wystąpienie negatywnych konsekwencji zdrowotnych i powstania dalszych powikłań choroby, a także zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzania zabiegów chirurgicznych.

Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla wedolizumabu, określoną we wniosku refundacyjnym, stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym Programie lekowym B.55., u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia. Wybór populacji docelowej został dopasowany do systemu refundacyjnego w Polsce.

Wielkość populacji docelowej zależna jest od liczby chorych leczonych aktualnie WED w ramach istniejącego Programu lekowego B.55. [REDACTED]

[REDACTED]

Interwencja

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

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

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

Wedolizumab należy do grupy leków immunosupresyjnych (selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC¹: L04AA33).

Komparatory

W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Jak wynika z zapisów aktualnego programu lekowego, chorzy po zakończeniu leczenia, mogą zostać ponownie włączeni do tego programu jedynie, gdy ich stan chorobowy pogorszy się na

¹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

tylu, aby ponownie spełnić kryteria włączenia do programu. Do tego momentu chorzy mogą otrzymywać jedynie leczenie standardowe, odpowiednio dobrane do chorego. W ramach leczenia standardowego, obecnie finansowane leki to: kortykosteroidy, aminosalicylany oraz tiopuryny.

Biorąc pod uwagę fakt, iż wedolizumab jest już finansowany u chorych na WZJG, wnioskowanym wskazaniem jest populacja chorych, którzy aktualnie są skutecznie leczeni przez maksymalny warunkowany obecnymi zapisami programu czas leczenia, a następnie zaprzestają stosowania tej terapii i podejmują leczenie standardowe. Zatem uznano, iż potencjalnym komparatorem dla kontynuacji leczenia wedolizumabem w obu wskazanych wcześniej podgrupach chorych w niniejszym raporcie jest **leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany)**.

Efekty zdrowotne

Na bazie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia, uzyskania remisji klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej, oceny wygojenia błony śluzowej oraz oceny profilu bezpieczeństwa. 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 wpływu na nasilenie objawów choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa kontynuacji terapii wedolizumabem z leczeniem standardowym stosowanym

po przerwaniu skutecznego leczenia wedolizumabem w populacji chorych na WZJG z uwzględnieniem dwóch podgrup: chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Zgodnie z wynikiem wstępnego przeglądu wskazano, że analizę kliniczną we wskazanych podgrupach będzie można przeprowadzić na podstawie randomizowanego badania *GEMINI I*, porównującego wedolizumab z leczeniem standardowym, u chorych skutecznie leczonych wedolizumabem przez okres indukcji.

Odnaleziono również badanie *GEMINI LTS* dotyczące długoterminowego (wieloletniego) stosowania wedolizumabu u chorych na choroby zapalne jelit, w tym WZJG.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Agencja ds. Żywności i Leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce wedolizumabu (Entyvio®) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, finansowanego w ramach Programu lekowego: *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*. 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 wedolizumabu (Entyvio®) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, w ramach wnioskowanego Programu lekowego. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności. 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) 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 chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. Lek ten jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.55 (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*) w ww. wskazaniu, nie dłużej niż przez 54 tygodnie od momentu podania pierwszej dawki. Celem raportu jest zniesienie ograniczenia czasowego terapii w ramach programu lekowego, pozostawiając lekarzom decyzję co do właściwego czasu leczenia i umożliwiając im tym samym prowadzenie optymalnej i zindywidualizowanej ścieżki leczenia uzależnionej wyłącznie od stanu klinicznego chorego. Mając na uwadze różny status chorych znajdujących się w Programie lekowym B.55 względem uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa (wynikający z odmiennych ścieżek leczenia) analizę przeprowadzono w dwóch podgrupach:

- ⊕ po niepowodzeniu leczenia standardowego;
- ⊕ po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

2. Metodyka

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

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

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/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 wnioskowanego wskazania

Populacja docelowa została wyselekcjonowana na podstawie analizy obecnego sposobu refundacji leków biologicznych, stanowiących standard leczenia po niepowodzeniu terapii standardowej oraz z uwzględnieniem wytycznych klinicznych odnoszących się do określania adekwatnego czasu stosowania terapii w tej grupie chorych. Wskazana populacja docelowa została wyodrębniona tak, aby jak najlepiej wpisać się w obecny sposób refundacji leczenia biologicznego WZJG, przy jednoczesnym uwzględnieniu wytycznych krajowych i zagranicznych. Tym samym populację docelową określono jak poniżej.

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla wedolizumabu, określoną we wniosku refundacyjnym, stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) [MKChiPZ] leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym Programie lekowym B.55., u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia. W ramach tej populacji ze względu na zróżnicowanie możliwych ścieżek terapeutycznych uwzględniono następujące **podgrupy chorych**:

- ⊗ **po niepowodzeniu leczenia standardowego;**
- ⊗ **po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.**

Wybór populacji docelowej został dopasowany do systemu refundacyjnego w Polsce. Oszacowanie populacji docelowej znajduje się w rozdziale 4.5, natomiast szczegółowe obliczenia zamieszczono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [AWSOZ].

4. Problem zdrowotny – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

4.1. Definicja i klasyfikacja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego zalicza się do tzw. nieswoistych chorób zapalnych jelit, do których należy także choroba Leśniowskiego-Crohna o podobnych objawach i przebiegu. W przebiegu WZJG proces zapalny obejmuje błonę śluzową i podśluzową jelita grubego. Choroba ta jest przewlekła, a przebieg charakteryzuje się zazwyczaj naprzemiennymi okresami remisji przerywanymi nawrotami objawów [Mokrowiecka 2014].

Proces zapalny obejmuje jelito grube – z reguły dotyczy odbytnicy, jednak może dosięgać także okrężnicy (nie zajmuje jednak jelita cienkiego) [Buchner 2002]. Uwzględniając lokalizację zmian, można wyróżnić:

- ⊗ zapalenie odbytnicy (nieprzechodzące na esicę);
- ⊗ zapalenie odbytnicy i esicy;
- ⊗ postać lewostronną (zajęcie jelita grubego dystalnie od zgięcia śledzionowego okrężnicy), nazywaną też postacią dystalną;
- ⊗ postać rozległą (zajęte długie odcinki jelita grubego, w tym proksymalnie od zgięcia śledzionowego, w tym także zajęcie całego jelita grubego) [Szczeklik 2012].

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

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



Nasilenie rzutów choroby określa się jako łagodne, umiarkowane bądź ciężkie. Szczegółowy opis stopnia nasilenia rzutów przedstawiono w Rozdziale 4.3.1.

4.2. Etiologia i patogeneza

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego częściej występuje w populacji rasy kaukaskiej oraz u Żydów aszkenazyjskich w porównaniu z innymi grupami żyjącymi w tych samych warunkach. Osoby rasy kaukaskiej chorują 2-4 razy częściej niż ciemnoskórzy [Buchner 2002, Pawełka 2009, Yamada 2005]. Do rozwoju choroby może dojść w każdym wieku, przy czym obserwuje się dwa szczyty zachorowalności: większy między 15. a 25. i mniejszy między 55. a 65. rokiem życia [Mokrowiecka 2014]. W większości publikacji wskazuje się na jednakową częstość występowania choroby u kobiet i mężczyzn [Buchner 2002].

Dokładna przyczyna choroby nie jest znana. Zakłada się, że wpływ na jej rozwój mają złożone interakcje między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, bakteryjnymi oraz zaburzenia jelitowych mechanizmów odpornościowych [EMA 2014]. Dodatkowo, jako przypuszczalny czynnik rozwoju WZJG, wymienia się także zaburzenia metabolizmu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kolonocytach, prowadzące do zaburzeń produkcji śluzu, a także wzrost przepuszczalności błony śluzowej jelita, działanie wolnych rodników, tlenu azotu, zmiany w składzie śluzu i inne [Buchner 2002].

Czynniki genetyczne

Częstsze występowanie choroby u pewnych ras i jej współwystępowanie, np. u bliźniąt, wskazuje na genetyczny charakter schorzenia. Najbardziej prawdopodobnym sposobem

przekazywania predyspozycji do zachorowania na WZJG wydaje się dziedziczenie wielogenowe z niepełną penetracją [Pawełka 2009].

Nieswoiste choroby zapalne jelit rozpoznaje się u około 15% krewnych pierwszego stopnia dotkniętych tymi schorzeniami – ryzyko zachorowania wynosi 8,9% u potomstwa, 8,8% u rodzeństwa i 3,5% u rodziców. Częstość występowania WZJG zwiększa się również u krewnych osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna [Mokrowiecka 2014].

Czynniki środowiskowe

Do potencjalnych czynników środowiskowych zwiększających ryzyko rozwoju choroby należy dieta bogata w żywność przetworzoną, z małą podażą błonnika, ograniczona aktywność fizyczna, palenie tytoniu, niektóre leki oraz przewlekłe napięcie psychiczne [Pawełka 2009, Polińska 2009].

Czynniki infekcyjne

Do potencjalnych czynników infekcyjnych należą zakażenia wirusowe (np. wirus odry) oraz bakteryjne (*Escherichia coli* oraz *Mycobacterium tuberculosis*) [Polińska 2009]. Istnieją dwie teorie dotyczące roli bakterii w rozwoju WZJG. Zgodnie z pierwszą teorią, uszkodzony układ odpornościowy nadmiernie reaguje na fizjologiczną florę bakteryjną jelita, w efekcie czego antygeny bakteryjne są bodźcem do wyzwolenia kaskady reakcji zapalnych. Natomiast zgodnie z drugą teorią, nagromadzenie się bakterii jelitowych w połączeniu z uszkodzeniem bariery śluzowej jelita wywołuje reakcję prawidłowego układu odpornościowego i reakcji zapalnej [Pawełka 2009]. Jednocześnie, przy zaobserwowaniu rodzinnego charakteru choroby, brak jest dowodów w zakresie zwiększonej zachorowalności wśród współmałżonków osób chorujących, co podważa istotność czynników infekcyjnych w etiologii choroby [Buchner 2002].

Patomechanizm

Najbardziej powszechny pogląd w zakresie patomechanizmu powstawania WZJG zakłada pełnienie w nim głównej roli przez procesy immunologiczne, w których zaangażowane są mechanizmy odpowiedzi komórkowej i humoralnej. W WZJG mają miejsce zaburzenia w populacji limfocytów T, miejscowa nadreaktywność systemu immunologicznego oraz zwiększenie wytwarzania cytokin prozapalnych [Buchner 2002].

Nadmierna proliferacja limfocytów Th, przy zmniejszonej liczbie limfocytów Ts lub ich niedostatecznej supresji, prowadzi do nadmiernej reakcji nawet w stosunku do znanych ustrojowi antygenów. Wzrasta liczebność plazmocytów produkujących immunoglobulinę M (IgM) oraz immunoglobulinę G (IgG). Przyjmuje się, że IgM stanowi pierwszą linię obrony immunologicznej i zapobiega przenikaniu antygenów ze światła jelita. W WZJG dominuje wzrost IgG1, natomiast w chorobie Leśniowskiego-Crohna – IgG2 [Buchner 2002].

Przewlekły proces zapalny charakteryzuje się występowaniem w ścianie jelita obfitego nacieku zapalnego, który składa się głównie z makrofagów, neutrofilów oraz komórek plazmatycznych. Komórki Th1 i Th2 wspomagają odpowiedź komórkową, w której uczestniczą limfocyty T cytotoksyczne, makrofagi oraz komórki NK (ang. *natural killers* – grupa komórek układu odpornościowego odpowiedzialna za zjawisko naturalnej cytotoksyczności) [Polińska 2009].

4.3. Rozpoznawanie

Na początku diagnostyki nieswoistych chorób zapalnych jelit wykluczyć należy infekcyjną przyczynę objawów. W tym celu najczęściej zleca się badanie kału w kierunku poszukiwania leukocytów, a także wykonanie z próbki posiewu i hodowli w kierunku *Camphylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* oraz *Clostridium difficile* [Mokrowiecka 2014].

Według polskich wytycznych nie istnieje złoty standard rozpoznawania WZJG. Jest to choroba, której rozpoznanie można ustalić po analizie wielu elementów, na które składają się obraz kliniczny oraz badania endoskopowe z pobraniem wycinków [GRKK 2013].

Badania endoskopowe

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

W przebiegu choroby zmiany zapalne ciągną się proksymalnie od odbytnicy w sposób ciągły w kierunku kątnicy. Łagodna postać choroby charakteryzuje się powierzchniowymi nadżerkami, zatarciem rysunku naczyniowego błony śluzowej oraz wysiękiem zapalnym. Wraz z nasileniem choroby mogą pojawiać się owrzodzenia, samoistne krwawienie, obnażenie błony śluzowej, a w przypadku zmian o charakterze przewlekłym – wygładzenie fałdów błony śluzowej oraz rozwój pseudopodiów zapalnych [Mokrowiecka 2014]. W postaci ciężkiej występują owrzodzenia i polipy rzekome, a w świetle jelita widoczna jest duża ilość śluzu, ropa

i krew. W długotrwałej chorobie widoczne jest zwężenie dalszego odcinka jelita grubego [Szczeklik 2012].

Badania laboratoryjne

W badaniach laboratoryjnych nie ma zmian charakterystycznych dla WZJG. W aktywnej fazie choroby stwierdzić można natomiast nieswoiste cechy stanu zapalnego takie jak zwiększone stężenie CRP (ang. *C-Reactive Protein*, białko C-reaktywne), wzrost OB (odczyn Biernackiego), nadpłytkowość, leukocytozę, a także niedokrwistość, hipoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe. U około 60% chorych obserwuje się obecność przeciwciał przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów [Szczeklik 2012].

Badanie radiologiczne – przeglądowe zdjęcie jamy brzusznej

W ciężkich rzutach obserwuje się ostre rozdęcie okrężnicy rozpoznawane, gdy średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej wynosi > 6 cm [Szczeklik 2012].

Kontrastowy wlew doodbytniczy

We wczesnej fazie choroby ujawnia się ziarnistość oraz płytkie owrzodzenie błony śluzowej, natomiast w późniejszym stadium mogą pojawić się polipy rzekome. W postaci przewlekłej następuje zanik haustracji oraz skrócenie jelita [Szczeklik 2012].

W przypadku pojawienia się przeciwwskazań do wykonania wlewu doodbytniczego, wykonywane są dodatkowe badania, takie jak tomografia komputerowa, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego lub ultrasonografia. Badania te ujawniają przede wszystkim pogrubienie ściany jelita oraz zanik haustracji [Szczeklik 2012].

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego i tomografia komputerowa

Obie te techniki rozwinęły się w ostatnich latach, dając po raz pierwszy jednocześnie dobrej jakości wizualizację cewy przewodu pokarmowego ze wszystkimi jej warstwami, ale także z uwidocznieniem tkanek przylegających, czyli krezki jelita, węzłów chłonnych, narządów mięsnych jamy brzusznej i ocenę układu kostno-stawowego. Są zatem pomocne w wykrywaniu lokalizacji zmian, co ułatwia np. różnicowanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, np. poprzez uwidocznienie zmian zapalnych, które są poza zasięgiem konwencjonalnej endoskopii lub powikłań takich jak przetoki międzypętlowe czy ropnie. Poszerza to wiedzę podczas podejmowania decyzji np. o podjęciu lub o odroczeniu

leczenia chirurgicznego. Obie te techniki obrazowania są cennym uzupełnieniem endoskopowej oceny błony śluzowej oraz mikroskopowej oceny jej wycinków [Panes 2013].

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

W badaniu histopatologicznym bioptatu błony śluzowej jelita, szczególnie w przypadkach o dłuższym przebiegu może być widoczny kręty przebieg i atrofia krypt jelitowych oraz ostry lub przewlekły naciek zapalny błony podstawnej [Mokrowiecka 2014]. Obraz histologiczny zależy od fazy choroby:

- ⊗ faza aktywna: nierówna powierzchnia błony śluzowej, przerwanie ciągłości nabłonka w miejscach owrzodzenia, nacieki granulocytowe, przekrwienie, spadek liczby komórek kubkowych, wzrost liczby plazmocytołów w blaszce właściwej błony śluzowej;
- ⊗ faza gojenia: mniejszy stopień przekrwienia, ustępowanie nacieków granulocytowych i ropni krypt, odnowa komórek kubkowych i nabłonka, spadek liczby limfocytów i plazmocytołów [Szczeklik 2012].

4.3.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby

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

- ⊗ skala Truelove'a i Wittsa;
- ⊗ skala Schroedera (inaczej nazywaną skalą Mayo lub skalą aktywności choroby – DAI, ang. *Disease Activity index*);
- ⊗ skala Sutherlanda (nazywaną skalą aktywności WZJG – UCDAI, ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*);
- ⊗ skala Rachmilewicza (skala aktywności klinicznej – CAI, ang. *Clinical Activity Index*);
- ⊗ skala Lichtigera (nazywana też zmodyfikowaną skalą Truelove'a i Wittsa);
- ⊗ skala Seo (zwana też skalą aktywności – AI, ang. *Activity Index*);
- ⊗ Klasyfikacja Montrealską Nasilenia WZJG [D'Haens 2007].

W poniższej tabeli przedstawiono nasilenia rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według wybranych skal [D'Haens 2007].

Tabela 1.
Nasilenie rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według poszczególnych skal

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

*nie dotyczy

Żadna ze skal nie została zwalidowana, a wybór spośród nich jest dowolny, w związku z czym istnieje duża różnorodność pod względem określania stopnia nasilenia rzutu WZJG zarówno w badaniach, jak i w praktyce klinicznej [D'Haens 2007]. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis najczęściej stosowanych skal.

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

- ⊗ **rzut o nasileniu łagodnym:** dobre ogólne samopoczucie chorego, oddawanie mniej niż 4 stolców na dobę bez krwi w stolcu lub z niewielką domieszką, brak objawów ogólnoustrojowych, wyniki badań są w normie;
- ⊗ **rzut o nasileniu umiarkowanym:** oddawanie 4-6 stolców na dobę z wyraźną domieszką lub dużą ilością krwi w każdym wypróżnieniu; możliwe stany podgorączkowe i umiarkowana niedokrwistość;
- ⊗ **rzut o nasileniu ciężkim:** oddawanie więcej niż 6 stolców na dobę, z dużą ilością krwi, niekiedy wypróżnienie następuje wyłącznie samą krwią, zmieszaną ze śluzem i ropą; stolce oddawane zarówno w dzień jak i nocy, występuje gorączka, osłabienie, nudności, wymioty, obrzęki kończyn dolnych; w badaniu laboratoryjnym stwierdza się przyspieszone OB, leukocytozę, niedokrwistość, hypoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe [Szczeklik 2012].

Skalę Sutherlanda, znaną również jako skalę aktywności WZJG, stworzono, aby umożliwić obiektywną ocenę leczenia farmakologicznego. Skala opisuje cztery parametry w zakresie od

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

Skalę przedstawiono w tabeli poniżej [D'Haens 2007].

Tabela 2.
Skala Sutherlanda (UCDAI)

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

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

Skala została przedstawiona w poniższej tabeli [D'Haens 2007].

Tabela 3.
Skala aktywności klinicznej (CAI)

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

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

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

Skala została przedstawiona w tabeli poniżej [D'Haens 2007].

Tabela 4.
Skala Schroedera (skala Mayo)

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

Zakres punktowy określający stopień nasilenia WZJG w skali Mayo nie został w pełni ustalony. W zależności od źródła podaje się następujący podział:

- ⊕ postać łagodna – 1-4 pkt lub 3-5 pkt;
- ⊕ postać umiarkowana – 5-8 pkt lub 6-10 pkt;
- ⊕ postać ciężka – 9-12 pkt lub 11-12 pkt [CADTH 2015, GETECCU 2013].

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

Należy zaznaczyć, że w większości badań klinicznych (np. dla wedolizumabu) nasilenie WZJG od umiarkowanego do ciężkiego definiuje się jako wynik w skali Mayo od 6 do 12 [D’Haens 2007]. Jest to zatem skala zwalidowana i powszechnie stosowana w badaniach klinicznych oraz praktyce klinicznej, co potwierdzają kryteria włączenia do obecnego programu lekowego (Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)).

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

Szczegółowy indeks przedstawiono poniżej [Geboes 2000].

Tabela 5.
Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG

Stopień	Indeks
Stopień 0.	Strukturalne (architektoniczne) zmiany
0,0	Bez odchyłeń
0,1	Łagodne odchylenia
0,2	Łagodne lub umiarkowane rozproszone lub wielogniskowe odchylenia
0,3	Poważne rozproszone lub wielogniskowe odchylenia
Stopień 1,	Przewlekły naciek zapalny
1,0	Bez nacieku
1,1	Łagodny, ale niedwuznaczny naciek
1,2	Umiarkowany naciek
1,3	Wyraźny naciek

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

4.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

4.4.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających od kilku tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów – można do nich zaliczyć: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólne (szczególnie

niesteroidowe leki przeciwzapalne), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami. Największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii. Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę (*pancolitis*) [Szczeklik 2012].

Wśród najważniejszych objawów choroby wymienia się biegunkę, często o charakterze krwistym. Stolec może być oddawany często, ale w małej objętości, co jest wynikiem zmian zapalnych w odbytnicy. Do często występujących objawów zalicza się także ból brzucha (zazwyczaj w lewym dolnym kwadrancie brzucha) lub w odbytnicy, gorączkę, osłabienie oraz spadek masy ciała. Jeśli w przebiegu choroby zajęta jest jedynie odbytnica, może pojawić się tylko krwista biegunka z towarzyszącym niekiedy silnym parciem, bólem oraz nietrzymaniem stolca [Mokrowiecka 2014, Szczeklik 2012].

4.4.2. Rokowanie i powikłania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest obecnie chorobą nieuleczalną, a zatem rokowanie co do wyleczenia jest niepomyślne [Szczeklik 2012]. Leczenie WZJG ma charakter przewlekły i w dużej mierze polega na zapobieganiu rzutom choroby oraz na łagodzeniu przebiegu zaostrzeń oraz chemoprewencji powikłań nowotworowych i niedoborów pokarmowych, mikroelementów (np. żelaza) i witamin (np. kwasu foliowego). Poza pierwszym rokiem trwania choroby około 90% chorych jest całkowicie zdolnych do pracy [Mokrowiecka 2014, Szczeklik 2012, GRKK 2013].

Rzadkim (występującym u około 0,5% chorych), odległym skutkiem chorób zapalnych jelit jest rak jelita grubego. Do czynników zwiększających ryzyko jego wystąpienia należą długi czas choroby oraz zajęcie znacznej części jelita [Mokrowiecka 2014, Szczeklik 2012].

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej [Szczeklik 2012].

Do powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną, występującą u ok. 13% chorych, ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), rak jelita grubego (u ok. 2% chorych po 10 latach trwania WZJG i u 8% chorych po 20 latach). Do innych powikłań jelitowych należą: perforacja okrężnicy, krwotok z jelita grubego, zwężenia jelita, przetoki, ropnie i szczeliny [Szczeklik 2012]. Ponadto w chorobach zapalnych jelit często występują objawy pozajelitowe dotyczące

skóry, stawów oraz oczu. Dodatkowo towarzyszyć im mogą rzadkie choroby autoimmunologiczne (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, stwardniające zapalenie dróg żółciowych) [Mokrowiecka 2014].

Biorąc pod uwagę przedmiot niniejszej analizy, należy również wskazać, iż czas stosowania terapii również wpływa na dalsze rokowanie u chorych. Chorzy leczeni przez bardzo długi czas, np. lekami z grupy tiopuryn, narażeni są na ryzyko wystąpienia negatywnych konsekwencji zdrowotnych, takich jak: chłoniak, nieczerniakowy rak skóry, zaburzenia mieloproliferacyjne czy nowotwór nabłonka dróg moczowych. Natomiast chorzy leczeni niewystarczająco długo narażeni są na szybkie zaostrzenie choroby, a ponowne rozpoczęcie terapii nie zawsze wiąże się z osiągnięciem remisji u chorych [ECCO 2018].

4.4.3. Monitorowanie postępów leczenia

Monitorowanie chorych na WZJG polega m.in. na przeprowadzaniu badań rutynowych (morfologia krwi obwodowej, OB, CRP, stężenia elektrolitów i frakcji białkowych). Ponadto przeprowadza się okresowe oznaczenia aktywności fosfatazy zasadowej, γ -glutamylotranspeptydazy i stężenia bilirubiny w surowicy w celu wczesnego wykrycia powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych. Ponadto po 8-10 latach trwania choroby należy w fazie remisji wykonać kolonoskopię z pobraniem wycinków i badaniem histologicznym. U chorych z zajęciem całej okrężnicy należy od tej pory regularnie powtarzać kontrolne kolonoskopie co 2 lata, a po 20 latach trwania choroby – co rok. W przypadku choroby ograniczonej do lewej połowy okrężnicy regularne kontrole konieczne są po upływie 15 lat od początku choroby. W przypadku zapalenia ograniczonego do odbytnicy nie ma potrzeby wykonywania kolonoskopii jako badania kontrolnego [Szczeklik 2012].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ trwała remisja kliniczna;
- ⊗ (trwała) remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;

- ⊗ trwała odpowiedź kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej;
- ⊗ wyniki badań endoskopowych i histologicznych;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów;
- ⊗ parametry laboratoryjne;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane).

4.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

WZJG występuje na całym świecie, przy czym znacznie częściej w rozwiniętych krajach Europy oraz Ameryki Północnej [Szczeklik 2012]. Wskaźnik zapadalności w Europie wynosi ok. 10/100 000 mieszkańców/rok [Szczeklik 2012].

Nie odnaleziono jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych na WZJG w Polsce uwzględniając szczegółowe wskazanie niniejszego wniosku refundacyjnego. Wskaźnik zapadalności na WZJG w 2014 roku w Polsce oszacowano na 33,2 przypadków na 100 tys. osób, a wskaźnik chorobowości określa się jako 248,0 na 100 tys. osób [MZ 2018]. Liczba chorych w Polsce to około 30 000 do 40 000 [Mokrowiecka 2014]. Zbliżone dane podano również w nowszym raporcie IZWOZ z 2017 roku, wg którego liczebność wynosi około 35-40 tys. chorych w Polsce. W raporcie zwrócono uwagę, iż wg starszych danych wskaźniki zapadalności w Polsce są niższe niż w krajach Europy Zachodniej, niemniej obserwuje się wyraźne narastanie częstości zachorowań na nieswoiste choroby zapalne jelit związane m.in. ze zmianami społeczno-ekonomicznymi, tj. zmiana stylu życia, zwyczajów żywieniowych, standardów higienicznych i innych czynników, które składają się na tzw. „zachodni styl życia” sprzyjający rozwojowi tych chorób [IZWOZ 2017].

Zdecydowana większość, tj. około 80-90% rzutów choroby ma nasilenie łagodne do umiarkowanego [Szczeklik 2012], natomiast około 46% rzutów choroby jest klasyfikowana jako umiarkowane do ciężkich [Langan 2007]. Autorzy 10-letniego badania, przeprowadzonego w Norwegii na noworozpoznanych chorych na WZJG, odnotowali, że w ciągu ostatnich 5 lat okresu obserwacji połowa chorych (48%) była wolna od nawrotu choroby [Solberg 2009].

Biorąc pod uwagę analizowane wskazanie wedolizumabu przyjęto, że najbardziej wiarygodne oszacowanie populacji docelowej chorych jest możliwe do uzyskania na podstawie szacunku liczebności chorych leczonych WED w obecnym programie lekowym dla WZJG. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe obliczenia liczebności populacji docelowej niniejszego raportu znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [AWSOZ].

Obciążenie chorobą

Niemal połowa chorych w czasie zaostrzeń choroby sygnalizuje następujące ograniczenia w funkcjonowaniu: nieustanne odczuwanie intensywnego stresu, ciągły niepokój, utrata dobrego samopoczucia lub depresja. Jakość życia chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit jest niższa niż u populacji ogólnej. Największe obawy tych chorych dotyczą rozwoju raka lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub stomii. Ponadto obawy chorych dotyczą ograniczonego dostępu do opieki specjalistycznej, jakości opieki zdrowotnej oraz dostępu do leczenia refundowanego [Andrzejewska 2009].

W Polsce 35% kobiet oraz 42% mężczyzn chorych na WZJG i ChLC kończy aktywność zawodową przed osiągnięciem wieku emerytalnego. Istotnym czynnikiem, który determinował sytuację zawodową chorych, był czas trwania zaostrzeń choroby [Andrzejewska 2009].

Zwraca się szczególną uwagę na odpowiedni czas trwania leczenia u chorych, ponieważ stosowanie terapii przez nieadekwatny czas wpływa na dalszy przebieg choroby. Chorzy leczeni niewystarczająco długo narażeni są na szybkie zaostrzenie choroby, a ponowne rozpoczęcie terapii nie zawsze wiąże się z osiągnięciem remisji u chorych [ECCO 2018]. **Ryzyko kolejnego zaostrzenia w związku z przerwaniem udziału w programie lekowym po 54 tygodniach, wyłącznie z powodu przekroczenia kryterium czasowego programu lekowego, bez oceny stanu klinicznego chorego, wywiera istotny wpływ na stan zdrowia, jakość życia chorych, w tym na ich komfort, a także ryzyko dalszych powikłań, wskazując na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w Polsce: dostępu do dłuższego czasu leczenia biologicznego. Należy podkreślić, iż decyzja o czasie trwania leczenia**

powinna należeć do lekarza prowadzącego, tak aby możliwe było zapewnienie optymalnego leczenia w oparciu o stan kliniczny i rokowanie chorego.

Obecnie w Polsce w ramach Programu lekowego B.55 finansowaniem objęta jest terapia infliksymabem (lek z grupy inhibitorów TNF-alfa), trwająca nie dłużej niż 12 miesięcy stosowania leku u chorych na WZJG. Niemniej jednak część chorych od początku nie odpowiada na inhibitory TNF-alfa, a pozostali z upływem czasu tracą pierwotnie korzystną odpowiedź na leczenie. Istnieje także część chorych, u których zastosowanie terapii inhibitorami TNF-alfa nie jest możliwe, np. z powodu występowania przeciwskażeń. Wówczas jedynym dostępnym dla chorych leczeniem biologicznym jest wedolizumab, jednakże w ramach Programu Lekowego B.55 refundacja obejmuje jedynie 54 tygodnie leczenia wedolizumabem chorych na WZJG.

Umożliwienie chorym na WZJG dostępu do dłuższego czasu leczenia biologicznego, a więc do skutecznej terapii, wiąże się nie tylko z możliwością uzyskania korzyści klinicznych, lecz także ekonomicznych. Chorym, którzy po 54 tygodniach przestali otrzymywać wedolizumabu, pozostaje powrót do leczenia standardowego. Podstawowymi lekami w przypadkach o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu są glikokortykosteroidy. Niemniej systemowo stosowane leki z tej grupy zaburzają czynność praktycznie wszystkich narządów i układów poprzez wpływ na gospodarkę wodno-elektrolitową, węglowodanową, białkową, obrót kostny czy odpowiedź immunologiczną. W związku z powyższym stosowanie tych leków skutkuje potrzebą leczenia powstających kolejno powikłań, w tym m.in. zakażeń oportunistycznych, co z kolei generuje dodatkowe koszty dla systemu ochrony opieki zdrowotnej oraz chorego, związane z częstszymi wizytami lekarskimi oraz stosowaniem dodatkowych leków.

Podsumowując, istnieje niezaspokojona potrzeba wydłużenia czasu stosowania skutecznych terapii u chorych na WZJG, którzy mają obecnie ograniczony dostęp do skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych.

4.6. Aktualne postępowanie medyczne

W poniższych podrozdziałach przedstawiono informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych na WZJG przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również przeanalizowano ich dostępność i sposób finansowania w Polsce. Opisano również polską praktykę kliniczną w oparciu o aktualne zapisy Programu lekowego B.55.

4.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

4.6.1.1. Zalecane opcje terapeutyczne

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 11 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty opracowane przez polskich ekspertów. Dokumenty te opisują aktualne standardy leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Poszukiwano wytycznych nie starszych niż opublikowane w 2013 roku, aby przedstawić możliwie najbardziej aktualne zalecenia w postępowaniu w WZJG.

Według wszystkich odnalezionych wytycznych rodzaj terapii powinien zostać dostosowywany do aktywności choroby, ciężkości nasilenia objawów (łagodne, umiarkowane lub ciężkie nasilenie choroby) oraz zasięgu zmian zapalnych.

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

Zgodnie z definicjami zamieszczonymi w polskich wytycznych, steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej, mimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce do 0,75 mg/kg m.c. (masy ciała) w przeliczeniu na prednizolon, natomiast steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów [GRKK 2013]. Oporność na leczenie immunosupresyjne natomiast oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości, mimo stosowania leczenia immunosupresyjnego

w odpowiednich dawkach przez co najmniej 3 miesiące (azatiopryna w dawce 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę) [CADTH 2015].

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe zaleca się rozważenie terapii z udziałem leków biologicznych takich jak infliksymab (INF) lub cyklosporyny (CsA) (leku immunosupresyjnego). Ze względu na brak wystarczających dowodów skuteczności klinicznej nie zaleca się leczenia WZJG metotreksatem w celu indukcji remisji lub w ramach leczenia podtrzymującego. Wśród inhibitorów TNF-alfa stosuje się dotychczas infliksymab, adalimumab (ADA) oraz golimumab (GOL), z których tylko infliksymab jest w Polsce finansowany ze środków publicznych (jedynie w indukcji remisji). W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF-alfa możliwa jest zamiana na inny lek z tej grupy.

Zgodnie z wytycznymi (NICE 2019, BSG 2019, ACG 2019, ECCO 2017, NICE 2016, FNCCG 2016, TORONTO 2015, WGO 2015, GRKK 2015), które uwzględniają postępy farmakoterapii, **wedolizumab** rekomenduje się w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zarówno po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa. W najbardziej aktualnych ze wszystkich wytycznych, przygotowanych przez Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii (BSG 2019) zastosowanie wedolizumabu w celu indukcji i podtrzymania remisji WZJG u chorych, u których odnotowano niepowodzenie terapii standardowej, jak i u chorych, którzy odnotowali niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa ma silną rekomendację o wysokiej jakości dowodów.

Obecnie zwraca się uwagę na korzystniejszy profil bezpieczeństwa wedolizumabu odnośnie niższego ryzyka występowania zakażeń, względem leków działających ogólnoustrojowo. Wpisuje się to w strategię terapeutyczną wskazywaną w najnowszych wytycznych ACG 2019, **polegającą na zapewnieniu dostępu w pierwszej kolejności do terapii lekami działającymi selektywnie, aktywnymi wyłącznie w obrębie zmian chorobowych w jelitach, przed lekami o działaniu ogólnoustrojowym.**

W amerykańskich wytycznych wskazywano na ograniczenie siły powyższego zalecenia ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię selektywną z terapią o działaniu systemowym w zakresie oceny skuteczności (endoskopowej oraz klinicznej). Należy jednak podkreślić, że powyższe ograniczenie nie jest już aktualne, ponieważ w międzyczasie opublikowano wyniki badania *VARSITY* bezpośrednio porównującego wedolizumab (terapię selektywną) z adalimumabem (terapią ogólnoustrojową), w ramach którego wykazano istotną

przewagę WED w zakresie kluczowych punktów końcowych, tj. remisji klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej [Sands 2019]². **Już na etapie publikacji wytycznych (tj. przed publikacją wyników badania VARSITY) autorzy wytycznych ACG jednoznacznie wskazywali, iż w niektórych grupach chorych (np. u starszych chorych czy też u chorych z wysokim ryzykiem występowania zakażeń) uzasadnione jest zastosowanie selektywnej terapii, jaką jest wedolizumab, przed wdrożeniem inhibitorów TNF-alfa lub leków z grupy inhibitorów kinaz janusowych (tofacytynib).**

W leczeniu podtrzymującym zaleca się podanie tych samych leków, które skutecznie zastosowano w celu wywołania remisji klinicznej. Jednak jak wcześniej wspomniano, jednym z głównych celów terapeutycznych w WZJG jest uzyskanie remisji bez konieczności przyjmowania steroidów. Steroidy są lekami stosowanymi tylko do indukcji remisji i ich dawki powinny być sukcesywnie redukowane [GRKK 2013].

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis wytycznych dotyczących leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego z wynikiem w skali Mayo >6 punktów, po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

² w badaniu VARSITY raportowano istotną statystycznie przewagę WED względem ADA w ocenie remisji klinicznej (odpowiednio 31,3% vs 22,5%, p=0,006) oraz wygojenia błony śluzowej (odpowiednio 39,7% vs 27,7%, p<0,001) po 52 tygodniach leczenia, przy czym częstość występowania zakażeń dopasowana względem ekspozycji wynosiła odpowiednio 23,4/100 pacjentolat vs 34,6/100 pacjentolat, a ciężkich zakażeń odpowiednio 1,6/100 pacjentolat vs 2,2/100 pacjentolat. Wśród chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego wygojenie błony śluzowej w 52 tyg. wystąpiło u 43,1% chorych leczonych WED i u 29,5% chorych leczonych ADA, natomiast wśród chorych, którzy stosowali wcześniej inhibitory TNF-alfa (inne niż ADA) odsetek ten wynosił odpowiednio 26,6% vs 21,0%. W przypadku remisji klinicznej odsetek ten wynosił odpowiednio 34,2% (WED) i 24,3% (ADA) oraz 20,3% (WED) i 16,0% (ADA).

Tabela 6.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa				
ACG 2019	Tofacytynib	U chorych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG zaleca się doustne podawanie tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy dziennie przez 8 tygodni, aby wywołać remisję (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ w leczeniu czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego; ⊗ w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów oraz w 	Program lekowy: B.33 Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.
BSG 2019		Zaleca się stosowanie tofacytynibu, u chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego:		

³ang. *American College of Gastroenterology* – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; ang. *British Society of Gastroenterology* – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii, *European Crohn's and Colitis Organisation* – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego; ang. *French national consensus clinical guidelines on the management of ulcerative colitis* – francuskie wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oparte na konsensusie; ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; ang. *Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group* – konsensus wypracowany przez kanadyjskie środowisko gastroenterologiczne; ang. *Sociedade Brasileira de Coloproctologia* – brazylijskie stowarzyszenie koloproktologiczne; ang. *World Gastroenterology Organisation* – światowa organizacja gastroenerologiczna; hiszp. *Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa* – hiszpańska grupa robocza ds. leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; GRKK – Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

⁴ChPL Xeljanz®, ChPL Advagraf®, ChPL Namaxir®, ChPL Remicade®, ChPL Humira®, ChPL Simponi®, ChPL Entyvio®, ChPL Equoral®

⁵Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Wykaz leków refundowanych]

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ którzy wymagali zastosowania dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; ⊗ u których wykształciła się steroidozależność lub steroidooporność (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości); <p>Zaleca się stosowanie tofacytynibu w celu indukcji i podtrzymania remisji WZJG u chorych, którzy odnotowali niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 91,1%).</p>	reumatoidalnego zapalenia stawów.	
NICE 2016 NICE 2013	Takrolimus	<p>Indukcja remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w terapii skojarzonej z prednizolonem, gdy sam prednizolon nie wywoływał wystarczającej odpowiedzi klinicznej po 2-4 tyg. (tygodniach) u chorych na WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (w tym przypadku zastosowanie pozarejestryjne – odpowiedzialny za podjęcie decyzji lekarz, kierując się specjalistycznymi wytycznymi, może rozpocząć terapię lekiem po uzyskaniu udokumentowanej świadomej zgody chorego). 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznym przeszczepień wątroby, nerki lub serca; ⊗ leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego, opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi. 	<p>Wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stan po przeszczepieniu narządu unaczynionego bądź szpiku; ⊗ wskazania pozarejestryjne: <ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; • miastenia; • idiopatyczny zespół nerczycowy, w przypadku nietolerancji CsA lub oporności na CsA; • toczniowe zapalenie nerek, w przypadku nietolerancji CsA lub oporności na CsA. <p>Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>
ECCO 2017		U chorych nieodpowiadających na leczenie dożylnymi steroidami, należy rozważyć zastosowanie takrolimusu (poziom dowodu 2).		
WGO 2015		<p>Zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (w tym takrolimusu) powinno być ograniczone do wyjątkowych sytuacji, np. w przypadku chorych na WZJG, u których zawiodły inne sprawdzone metody leczenia.</p> <p>Należy zaprzestać stosowania inhibitorów kalcyneuryny w ciągu 6 mies. w celu ograniczenia nefrotoksyczności.</p>		
GETECCU 2013		<p>Indukcja remisji u chorych na WZJG o nasileniu ciężkim, gdy stwierdzono steroidooporność, przy czym jakość dowodów jest ograniczona (dowody niskiej jakości, słaba rekomendacja).</p> <p>Niezalecany w ramach leczenia podtrzymującego u chorych, u których osiągnięto stan remisji klinicznej po podaniu takrolimusu (dowody bardzo niskiej jakości, silna rekomendacja).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
GRKK 2013		W ciężkim rzucie WZJG w przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3-4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową INF lub CsA (w wyjątkowych przypadkach takrolimusem)		
ACG 2019	Metotreksat	Metotreksat w monoterapii <u>nie jest wskazany</u> : <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w indukcji remisji u chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości); ⊗ w leczeniu podtrzymującym u chorych na WZJG z umiarkowaną lub aktywnym WZJG o nasileniu ciężkim (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). 	<p>Metotreksat wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych; ⊗ ChLC o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych chorych, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; ⊗ nowotwory złośliwe; ⊗ wskazania pozarejestrycyjne: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; ⊗ sarkoidoza; ⊗ ziarniniakowe choroby płuc, w przypadkach innych niż określone w ChPL.
ECCO 2017		Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni metotreksatem. (poziom dowodu 2).		
GETECCU 2013		Metotreksat nie jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w indukcji remisji u chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym, u których stwierdzono steroidozależność (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości); ⊗ w leczeniu podtrzymującym u chorych na WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, u których stwierdzono steroidozależność lub steroidooporność (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości). 		
TORONTO 2015		Metotreksat <u>nie jest</u> zalecany u chorych na WZJG: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w indukcji remisji (silna rekomendacja, niska jakość dowodów); ⊗ w leczeniu podtrzymującym (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p>Metotreksat rekomenduje się w terapii skojarzonej z inhibitorami TNF-alfa w indukcji remisji, u chorych na WZJG (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów).</p>		
WGO 2015		Metotreksat stosowany u chorych na WZJG jest przedmiotem dyskusji. W niedawno przeprowadzonym we Francji badaniu <i>METEOR</i> uzyskano negatywne wyniki, jednakże do badania włączono grupę z nieaktywną chorobą, a niektóre wyniki sugerowały		

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
		<p>pozytywne rezultaty terapii. W związku z tym, zastosowanie metotreksatu można uznać za opłacalną opcję, w przypadku niewielkiej liczby lub braku innych opcji leczenia.</p> <p>Metotreksat może być stosowany jednocześnie z terapią biologiczną w celu zwiększenia efektywności i zmniejszenia prawdopodobieństwa powstawania przeciwciał. Nie należy stosować metotreksatu w monoterapii w celu indukcji remisji u chorych na WZJG.</p> <p>Brakuje dowodów świadczących o słuszności zastąpienia metotreksatem azatiopryny stosowanej u chorych steroidozależnych, w przypadkach braku dostępności lub braku tolerancji na azatioprynę.</p>		
ACG 2019	Infliksymab	<p>Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się leczenie infliksymabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Gdy infliksymab stosuje się jako leczenie indukcyjne z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się leczenie skojarzone z tiopurynami (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości dla azatiopryny).</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia infliksymabem, w celu utrzymania remisji po indukcji tym lekiem u chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych hospitalizowanych w wyniku ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG, którzy nie zareagowali odpowiednio na dożylnie kortykosteroidy w ciągu 3-5 dni, zalecane jest leczenie ratunkowe za pomocą infliksymabu lub cyklosporyny (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Wybór między infliksymabem a cyklosporyną powinien opierać się na doświadczeniu z tym lekiem, historii wcześniejszego niepowodzenia immunomodulatora lub terapii inhibitorem TNF-alfa i stężenia albuminy w surowicy.</p> <p>U chorych hospitalizowanych w wyniku ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG, u których uzyskano remisję po leczeniu</p>	<p>Infliksymab wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ WZJG; ⊗ ChLC; ⊗ zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa. 	<p>Programy lekowe: B.32, B.33, B.35, B.36 B.47</p> <p>Program lekowy B.55:</p> <p>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
BSG 2019		<p>infliksymbem, zaleca się utrzymanie remisji przy użyciu tego samego leku (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Umiarkowana do ciężkiej postać WZJG Zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa, u chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ którzy wymagali zastosowania dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; ⊗ u których wykształciła się steroidozależność lub steroidooporność (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). <p>ASUC - ostre zaostrenie ciężkiego rzutu WZJG Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie glikokortykosteroidami po 3 dniach terapii (wg odpowiedniego systemu punktacji) oraz nie odnotowali niepowodzenia leczenia tiopurynami, kwalifikują się do terapii ratunkowej w postaci dożylnego infliksymbu (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%). U chorych, którzy stosowali INF w dawce 5 mg/kg i nie odpowiedzieli na leczenie po 3-5 dniach po pierwszym wlewie, należy zastosować leczenie indukcyjne o częstszych dawkach po konsultacji chirurgicznej w celu stwierdzenia czy konieczne jest przeprowadzenie kolektomii (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 95,7%).</p>		
	NICE 2019 NICE 2016		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie standardowe (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub azatiopryna) było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia (konieczność leczenia chirurgicznego). Rozważyć zakończenie u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, umożliwić wznowienie w przypadku nawrotu choroby; ⊗ Indukcja remisji u chorych hospitalizowanych z powodu wystąpienia ostrego zaostrenia ciężkiego rzutu WZJG, u których leczenie CsA jest klinicznie niewłaściwe lub 	

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
		<p>przeciwwskazane – chorzy niespełniający tych kryteriów mogą być leczeni jedynie w ramach badań klinicznych.</p> <p>U każdego chorego należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z terapią infliksymabem. Należy monitorować chorych stosujących infliksymab.</p>		
ECCO 2017		<p>U chorych nieodpowiadających na leczenie dożylnymi steroidami, należy rozważyć zastosowanie infliksymabu (poziom dowodu 1).</p> <p>Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG powinni być leczeni infliksymabem w skojarzeniu z tiopuryną (poziom dowodu 2).</p> <p>Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa (poziom dowodu 1), w skojarzeniu z tiopuryną przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodu 2).</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie infliksymabem, należy kontynuować to leczenie +/-tiopuryny (poziom dowodu 2)</p>		
SBC 2015		<p>Chorzy na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ oporni na leczenie standardowe (A); ⊗ w skojarzeniu z azatiopryną lub w monoterapii u chorych opornych na leczenie salicylanami, kortykosteroidami oraz lekami immunosupresyjnymi; ⊗ w ostrym zaostrzeniu ciężkiego rzutu WZJG jako terapia ratunkowa w przypadku nieskuteczności terapii kortykosteroidami podawanymi pozajelitowo (B). 		
WGO 2015		<p>Terapia ratunkowa chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, opornych na kortykosteroidy.</p> <p>Chorzy na WZJG (postać rozległa) o ciężkim nasileniu.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie infliksymabu u chorych na ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG lub u chorych na WZJG o nasileniu ciężkim do umiarkowanego steroidoopornych lub steroidozależnych.</p>		

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

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
		Zwraca się uwagę na istotny fakt większego doświadczenia gastroenterologów ze stosowaniem INF, wynikającego z powszechności leczenia inhibitorami TNF-alfa w ChLC. Lepsza znajomość profilu działania infliksymabu może mieć więc przełożenie na skuteczniejsze zapobieganie ewentualnym działaniom niepożądanym i ich leczenie w przypadku INF w porównaniu z tymi, które mogą wystąpić podczas leczenia CsA. Po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej w ramach leczenia podtrzymującego stosuje się tiopuryny jako leki pierwszego wyboru. U chorych leczonych INF należy rozważyć leczenie podtrzymujące w postaci INF w skojarzeniu z tiopurynami bądź w monoterapii (poziom poparcia A – 100%).		
GETECCU 2013		<p>W indukcji remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych na czynne WZJG o nasileniu ciężkim, u których stwierdzono steroidooporność; podawany w dawce 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6 (dowody umiarkowanej jakości, silna rekomendacja); ⊗ u chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym, u których stwierdzono steroidozależność lub steroidooporność; podawany w dawce 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6 (dowody wysokiej jakości, silna rekomendacja). <p>W leczeniu podtrzymującym remisję</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rekomendowany u chorych na aktywne WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, ze stwierdzoną steroidozależnością lub steroidoopornością, u których uzyskano odpowiedź lub remisję z zastosowaniem INF w fazie indukcji (zalecana dawka to 5 mg/kg, podanie co 5 tyg.) (dowody wysokiej jakości, silna rekomendacja); ⊗ zalecany w leczeniu chorych na czynne WZJG o nasileniu ciężkim, u których uzyskano remisję z zastosowaniem INF w fazie indukcji (dowody niskiej jakości, słaba rekomendacja). 		
ACG 2019	Adalimumab	Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się leczenie adalimumabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów).	Adalimumab wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na: ⊗ umiarkowane do ciężkiego	Programy lekowe: B.32, B.33, B.35, B.36 B.47

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
		Zaleca się kontynuowanie leczenia adalimumabem, w celu utrzymania remisji po indukcji inhibitora TNF-alfa u chorych aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	<p>czynne WZJG u dorosłych chorych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie standardowe, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę lub azatioprynę lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; ⊗ łuszczycę zwyczajną (plackowatą) u dzieci i młodzieży; ⊗ ChLC u dzieci i młodzieży. 	Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.
BSG 2019		Zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa, u chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ którzy wymagali zastosowania dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; ⊗ u których wykształciła się steroidozależność lub steroidooporność (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). 		
NICE 2019 NICE 2016		Leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których terapia standardowa obejmująca kortykosteroidy i merkaptopurynę lub azatioprynę było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia (konieczność leczenia chirurgicznego). Rozważyć zakończenie u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, umożliwić wznowienie w przypadku nawrotu choroby.		
WGO 2015		Terapia ratunkowa chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Należy rozważyć zastosowanie adalimumabu u chorych na ostre WZJG o ciężkim nasileniu lub u chorych na WZJG o nasileniu ciężkim do umiarkowanego steroidoopornych lub steroidozależnych.		
SBC 2015		Opcja w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, opornych na leczenie standardowe (A).		
GETECCU 2013		Opcja w leczeniu chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym, u których stwierdzono steroidozależność lub steroidooporność lub brak odpowiedzi na leczenie immunomodulujące (dowody umiarkowanej jakości, słaba rekomendacja).		

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
GRKK 2013		Istnieje coraz więcej dowodów na skuteczność ADA u chorych na aktywną postać WZJG nieskutecznie leczonych steroidami i lekami immunosupresyjnymi. ADA stosuje się w iniekcjach s.c. (ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie) w dawce 160 mg w tyg. 0., 80 mg w tyg. 2. i następnie w dawce 40 mg co 2 tyg.		
ACG 2019	Golimumab	Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się leczenie golimumabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów). Zaleca się kontynuowanie leczenia golimumabem, w celu utrzymania remisji po indukcji anty-TNF u chorych aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	<p>Golimumab, wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ umiarkowaną lub ciężką czynną postać WZJG u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami, 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub którzy źle tolerowali leczenie lub u których wystąpiły przeciwwskazania do tego leczenia. 	<p>Programy lekowe: B.33.; B.35.; B.36. Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>
BSG 2019		Zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa, u chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ którzy wymagali zastosowania dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; ⊗ u których wykształciła się steroidozależność lub steroidooporność (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). 		
NICE 2019 NICE 2016		Opcja w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie standardowe (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub azatiopryna) było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane, pod warunkiem obniżenia ceny. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia (konieczność leczenia chirurgicznego). Rozważyć zakończenie u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, umożliwić wznowienie w przypadku nawrotu choroby.		
WGO 2015		Terapia ratunkowa chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.		
GRKK 2015		W leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, którzy nie tolerują lub wykazują oporność na leczenie standardowe;		

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
		<p>Zalecana dawka to 200 mg s.c., w kolejnym tygodniu 100 mg, a następnie zależnie od masy ciała 50 mg (m.c. < 80kg) lub 100 mg (m.c. > 80kg).</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy ocenić odpowiedź kliniczną na leczenie po otrzymaniu przez chorego 4 dawek leku; ⊗ leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji. 		
ECCO 2017		<p>Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa w skojarzeniu z tiopuryną (poziom dowodu 1). W przypadku niepowodzenia leczenia zaleca się podanie innego inhibitora TNF-alfa (poziom dowodu 4)</p>	<p>Jak w przypadku infliksymabu, adalimumabu oraz golimumabu.</p>	
FNCCG 2016		<p>U chorych na WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką w przypadku nietolerancji kortykosteroidów oraz w przypadku oporności na kortykosteroidy.</p> <p>U chorych na WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką w przypadku braku odpowiedzi na azatioprynę.</p> <p>U chorych na WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką w przypadku niewłaściwej odpowiedzi na inhibitor TNF-alfa możliwa jest zmiana na inny inhibitor TNF-alfa.</p> <p>Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa (poziom dowodu 1), w skojarzeniu z tiopuryną przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodu 2).</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie inhibitorami TNF-alfa należy kontynuować tę terapię +/- tiopuryny.</p>		
SBC 2015		<p>U chorych z zapaleniem w obrębie odbytnicy, postacią lewostronną WZJG lub z łagodną-umiarkowaną postacią WZJG obejmującą całe jelito, którzy są oporni na leczenie aminosalicylanami i lekami immunomodulującymi, zaleca się podanie leków biologicznych w skojarzeniu z azatiopryną lub w monoterapii (B).</p>		
TORONTO 2015		<p>W indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy na WZJG, u których wystąpił brak odpowiedzi na 		

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
		<p>leczenie tiopurynami lub kortykosteroidami (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zalecana jest terapia skojarzona z tiopurynami (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów) lub metotreksatem (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów); ⊕ należy ocenić odpowiedź na leczenie po 8-12 tyg. od jego rozpoczęcia (silna rekomendacja, niska jakość dowodów); ⊕ leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji remisji (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów dla INF oraz ADA, wysoka jakość dowodów dla golimumabu); ⊕ dopuszcza się optymalizację dawki, jeśli efekty leczenia indukcyjnego nie są odpowiednie lub nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego remisję (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów); ⊕ chorzy na WZJG, u których wystąpiła steroidozależność (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p>Chorzy z wtórnym brakiem odpowiedzi na inhibitor TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>		
WGO 2015		<p>Chorzy na WZJG (postać rozległa) o umiarkowanym nasileniu – inhibitory TNF-alfa w monoterapii.</p> <p>Chorzy na dystalne WZJG, steroidooporni lub steroidozależni – inhibitory TNF-alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z azatiopryną/6-merkaptopuryną.</p> <p>Chorzy na rozległe WZJG uzależnieni lub oporni na kortykosteroidy – inhibitory TNF-alfa w skojarzeniu z azatiopryną/6-merkaptopuryną.</p> <p>Należy rozważyć leczenie inhibitorami TNF-alfa po niepowodzeniu terapii azatiopryną</p>		
GRKK 2013		<p>Brak remisji klinicznej u chorych stosujących leki steroidowe i tiopuryny (azatioprynę lub 6-merkaptopurynę) oraz u chorych, którzy nie tolerują leczenia immunosupresyjnego lub u których jest ono przeciwwskazane (poziom poparcia A – 100%)</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
ACG 2019	Wedolizumab	<p>Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się leczenie wedolizumabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono nieskuteczność terapii inhibitorami TNF-alfa zaleca się leczenie wedolizumabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi (brak korzyści po leczeniu indukcyjnym) na leczenie inhibitorami TNF-alfa należy rozważyć lek o odmiennym mechanizmie działania, zamiast podawania innego leku z tej samej grupy.</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia wedolizumabem w celu utrzymania remisji u chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w remisji po indukcji wedolizumabem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych hospitalizowanych w wyniku ostrego zaostrzenia WZJG o ciężkim nasileniu, u których uzyskano remisję po leczeniu cyklosporyną, sugeruje się utrzymanie remisji przy użyciu wedolizumabu (rekomendacja warunkowa, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Obecnie zwraca się uwagę na korzystniejszy profil bezpieczeństwa wedolizumabu odnośnie niższego ryzyka występowania zakażeń, względem leków działających ogólnoustrojowo. Wpisuje się to w strategię terapeutyczną wskazywaną w najnowszych wytycznych ACG 2019, polegającą na zapewnieniu dostępu w pierwszej kolejności do terapii lekami działającymi selektywnie, aktywnymi wyłącznie w obrębie zmian chorobowych w jelitach, przed lekami o działaniu ogólnoustrojowym.</p> <p>Na etapie publikacji amerykańskich wytycznych wskazywano na ograniczenie siły powyższego zalecenia ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię selektywną z terapią o działaniu systemowym w zakresie oceny skuteczności (endoskopowej oraz klinicznej). Należy jednak podkreślić, że powyższe ograniczenie nie jest już aktualne, ponieważ w</p>	<p>Leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG lub ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowe lub inhibitorami TNF-alfa.</p>	<p>Program lekowy: B.32</p> <p>Program lekowy B.55:</p> <p>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
		<p>międzyczasie opublikowano wyniki badania <i>VARSLTY</i> bezpośrednio porównującego wedolizumab (terapię selektywną) z adalimumabem (terapią ogólnoustrojową) w ramach którego wykazano istotną przewagę WED w zakresie kluczowych punktów końcowych, tj. remisji klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej.</p> <p>Już na etapie publikacji wytycznych (tj. przed publikacją wyników badania <i>VARSLTY</i>) autorzy jednoznacznie wskazywali, iż w niektórych grupach chorych (np. u starszych chorych czy też u chorych z wysokim ryzykiem występowania zakażeń) uzasadnione jest zastosowanie selektywnej terapii, jaką jest wedolizumab, przed wdrożeniem inhibitorów TNF-alfa lub leków z grupy inhibitorów kinaz janusowych (tofacytynib).</p>		
BSG 2019		<p>Zaleca się zastosowanie WED, u chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ którzy wymagali zastosowania dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; ⊗ u których wykształciła się steroidozależność lub steroidooporność (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). <p>Zaleca się stosowanie wedolizumabu w celu indukcji i podtrzymania remisji WZJG u chorych, u których odnotowano niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,7%)</p>		
NICE 2019 NICE 2016		<p>Leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie standardowe/inhibitory TNF-alfa lub nie tolerują leczenia standardowego/inhibitorów TNF-alfa. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia lub konieczności leczenia operacyjnego). Rozważyć zakończenie u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, umożliwić wznowienie w przypadku nawrotu choroby.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
ECCO 2017		<p>Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG powinni być leczeni wedolizumabem w skojarzeniu z tiopuryną (poziom dowodu 2). W przypadku niepowodzenia leczenia biologicznego zaleca się podanie wedolizumabu (poziom dowodu 2).</p> <p>Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni wedolizumabem (poziom dowodu 2).</p>		
FNCCG 2016		<p>U chorych na umiarkowaną lub ciężką postać WZJG w przypadku braku odpowiedzi na inhibitor TNF-alfa lub w przypadku nietolerancji inhibitora TNF-alfa.</p> <p>Możliwe jest także zastosowanie wedolizumabu w przypadku nietolerancji inhibitora TNF-alfa u chorych steroidoopornych.</p>		
TORONTO 2015		<p>W indukcji remisji u chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy przestali reagować na leczenie kortykosteroidami, tiopurynami lub inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Należy ocenić odpowiedź na leczenie po 8-14 tyg. od jego rozpoczęcia. Leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Chorzy z pierwotnym brakiem odpowiedzi – opcja preferowana zamiast zmiany leczenia na inny inhibitor TNF-alfa silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Chorzy z wtórnym brakiem odpowiedzi na inhibitor TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>		
WGO 2015		<p>Chorzy na WZJG (postać rozległa) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, uzależnieni lub oporni na kortykosteroidy – wedolizumab w monoterapii.</p> <p>Chorzy na WZJG jako indukcja lub leczenie podtrzymujące w remisji (brak ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
		Należy rozważyć leczenie wedolizumabem po niepowodzeniu terapii azatiopryną oraz inhibitorami TNF-alfa. Terapia ratunkowa chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.		
GRKK 2015		Zalecany w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, w przypadku braku skuteczności lub braku tolerancji leczenia standardowe oraz/lub leczenia inhibitorami TNF-alfa. <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy ocenić odpowiedź na leczenie po 10 tyg. od jego rozpoczęcia; ⊗ leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji remisji; ⊗ dopuszcza się zwiększenie częstości podawania w leku (co 4 tygodnie), w przypadku wystąpienia utraty skuteczności w fazie leczenia podtrzymującego. <p>W wyniku analizy dostępności oraz kosztu leczenia WED w Polsce zdaniem ekspertów lek powinien być stosowany u chorych z udokumentowanym niepowodzeniem leczenia lub nietolerancją zarówno leczenia standardowego, jak i inhibitorami-TNF-alfa.</p>		
ACG 2019	Cyklosporyna	U chorych z ostrym zaostrzeniem ciężkiego rzutu WZJG, którzy nie zareagowali odpowiednio na dożylnie kortykosteroidy w ciągu 3-5 dni, zalecamy leczenie ratunkowe za pomocą infliksymabu lub cyklosporyny (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Wybór między infliksymabem a cyklosporyną powinien opierać się na doświadczeniu z tym lekiem, historii wcześniejszego niepowodzenia immunomodulatora lub terapii inhibitorem TNF-alfa i stężenia albuminy w surowicy.	CsA wskazana jest m.in. w przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zapobieganie odrzucania przeszczepu m.in. wątroby, serca, szpiku; ⊗ wskazania pozatransplantacyjne np. wywołanie remisji i leczenie podtrzymujące z umożliwieniem odstawienia terapii steroidami w takich chorobach jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, atopowe zapalenie skóry. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; ⊗ wskazania pozarejestrycyjne m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroby autoimmunizacyjne i inne niż określone w ChPL; ⊗ nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia.
BSG 2019		ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie glikokortykosteroidami po 3 dniach terapii (wg odpowiedniego systemu punktacji) oraz nie odnotowali niepowodzenia leczenia tiopurynami, kwalifikują się do terapii ratunkowej w postaci dożylniej cyklosporyny (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%).		

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
ECCO 2017		U chorych nieodpowiadających na leczenie dożylnymi steroidami, należy rozważyć zastosowanie cyklosporyny (poziom dowodu 1). Początkowe leczenie ciężkiej aktywnej postaci WZJG polega na podawaniu kortykosteroidów dożylnie (poziom dowodów 1) lub cyklosporyny dożylnie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem steroidami (poziom dowodów 2).		
NICE 2016 NICE 2013		CsA w podaniu dożylnym zalecana jest w indukcji remisji u chorych na WZJG wymagających hospitalizacji z ostrym zaostrzeniem ciężkiego rzutu choroby: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ gdy leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane; ⊗ w skojarzeniu z podawanymi dożylnie kortykosteroidami, gdy podanie samych kortykosteroidów przynosi niewielkie korzyści terapeutyczne lub nie przynosi poprawy w ciągu pierwszych 72 godzin od momentu podania lub gdy stan chorego pogarsza się, mimo stosowania kortykosteroidów. 		
SBC 2015		Zalecana w podaniu dożylnym w przypadku ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG jako terapia ratunkowa w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów podawanych pozajelitowo (B).		
WGO 2015		Chorzy na ostre WZJG o ciężkim nasileniu, oporni na kortykosteroidy. Należy zaprzestać stosowania inhibitorów kalcyneuryny w ciągu 6 mies. w celu ograniczenia nefrotoksyczności. Chorzy na rozległe WZJG o ciężkim nasileniu.		
GETECCU 2013		<u>Zalecana</u> w podaniu dożylnym w indukcji remisji u chorych na WZJG o nasileniu ciężkim, gdy stwierdzono u chorego steroidooporność (dowody o umiarkowanej jakości, silna rekomendacja). <u>Niezalecana</u> w ramach leczenia podtrzymującego u chorych, u których remisja choroby została osiągnięta z zastosowaniem CsA (dowody bardzo niskiej jakości, silna rekomendacja).		
GRKK 2013		W ciężkim rzucie WZJG w przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3-4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową		

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
		<p>infliksymbem (pojedyncza dawka 5–10 mg/ kg m.c.) lub CsA (2 mg/kg m.c. dożylnie przez 4-7 dni) (poziom poparcia A – 86%, poziom poparcia B – 14%). Nie ma jednoznacznych danych wykazujących ewidentną przewagę INF czy CsA. Skuteczność obu leków wydaje się zbliżona. Profil działań niepożądanych jest inny (INF powoduje głównie powikłania infekcyjne; CsA – nadciśnienie tętnicze, parestezje, drżenie kończyn, bóle głowy, zakażenia oportunistyczne), ale częstość ich występowania podobna. Przewagą INF jest prostszy sposób dawkowania (pojedyncza dawka vs kilkudniowa terapia). Zwraca się uwagę na istotny fakt większego doświadczenia gastroenterologów ze stosowaniem INF, wynikającego z powszechności leczenia inhibitorami TNF-alfa w ChLC. Lepsza znajomość profilu działania INF może mieć więc przełożenie na skuteczniejsze zapobieganie ewentualnym działaniom niepożądanym i ich leczenie w przypadku infliksymbu w porównaniu z tymi, które mogą wystąpić podczas leczenia CsA.</p> <p>Po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej w ramach leczenia podtrzymującego stosuje się tiopuryny jako leki pierwszego wyboru lub podawaną doustnie CsA, w przypadku ich nieskuteczności lub występowania nietolerancji (poziom poparcia A – 100%)</p> <p>U tych chorych, u których skuteczna była terapia ratunkowa CsA, w 7 dniu zmienia się sposób jej podawania na doustny oraz kontynuuje terapię zmniejszającymi się dawkami podawanych doustnie steroidów, a następnie dołącza się azatioprynę w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. Po około 12 tyg. tak prowadzonej terapii odstawia się ostatecznie steroidy oraz CsA i stosuje się azatioprynę w monoterapii.</p>		
ACG 2019	Leczenie chirurgiczne	Ostre rozdęcie dwunastnicy, perforacja okrężnicy, ciężki oporny krwotok i oporność na leczenie są wskazaniami do operacji u chorych z ostrym WZJG.	Nie dotyczy	W Polsce procedura kolektomii jest rozliczana w
BSG 2019		<p>ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG</p> <p>Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na terapię ratunkową INF lub cyklosporyną w czasie 7 dni, lub chorzy z pogorszeniem stanu lub</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
		<p>powikłaniami przed tym czasem (w tym toksyczny megakolon, ciężki krwotok lub perforacja) wymagają subtotalnej kolektomii i ileostomii, z zachowaniem odbytnicy (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 97,4%).</p> <p>Chirurgiczna resekcja okrężnicy i odbytnicy zalecana jest u chorych z przewlekłymi czynnymi objawami pomimo zastosowania optymalnej terapii. Rekonstrukcja woreczka ileoanalnego lub końcowa ileostomia zapewniają dobrą jakość życia i są kwestią wyboru chorego (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 94,4%).</p> <p>Operacje odcinka jelita krętego a powinny być wykonywane w specjalistycznych ośrodkach, w których wykonuje się zabiegi na dużą skalę (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości. zgodność 97,4%).</p>		ramach grupy JGP ⁶ F51 (kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit; 152 pkt NFZ).
NICE 2019		<p>Istnieje zwiększone prawdopodobieństwo konieczności operacji u chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ częstotliwością stolca powyżej 8 dni; ⊗ gorączką; ⊗ częstoskurczem; ⊗ rozszerzoną okrężnicą widoczną na zdjęciu rentgenowskim brzucha ⊗ zdjęcie rentgenowskie brzucha z rozszerzeniem okrężnicy; ⊗ niską wartością albuminy, hemoglobiny; ⊗ wysokim poziomem płytek krwi; wartością białka C-reaktywnego powyżej 45 mg/l (należy pamiętać, że normalne wartości mogą się różnić u kobiet w ciąży). 		
ECCO 2017		<p>U chorych nieodpowiadających na leczenie dożylnymi steroidami, należy rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego. Kolektomia jest zalecana w przypadku niepowodzenia leczenia ratunkowego po 4-7 dniach (poziom dowodu 4).</p>		

⁶ Jednorodne Grupy Pacjentów

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
		<p>Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa (poziom dowodu 1), w skojarzeniu z tiopuryną przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodu 2) lub wedolizumabem (poziom dowodu 2) bądź metotreksatem (poziom dowodu 2). W przypadku niepowodzenia leczenia zaleca się kolektomię (poziom dowodu 5).</p> <p>Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa (poziom dowodu 1), w skojarzeniu z tiopuryną przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodu 2) lub wedolizumabem (poziom dowodu 2). W przypadku niepowodzenia leczenia zaleca się kolektomię (poziom dowodu 5).</p>		
NICE 2013		<p>Leczenie chirurgiczne zalecane jest w indukcji remisji u chorych na WZJG wymagających hospitalizacji z ostrym ciężkim rzutem choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ gdy leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane; ⊗ w połączeniu z podawanymi dożylnie kortykosteroidami, gdy podanie samych kortykosteroidów przynosi niewielkie korzyści terapeutyczne lub nie przynosi poprawy w ciągu pierwszych 72 godzin od momentu podania lub gdy stan chorego pogarsza się, mimo stosowania kortykosteroidów. 		
SBC 2015		<p>U chorych z ostrym zaostrzeniem ciężkiego rzutu WZJG w przypadku, braku skuteczności terapii ratunkowej INF lub CsA po 48-72 godzinach od rozpoczęcia leczenia lub w przypadku zdiagnozowania perforacji jelita.</p>		
GETECCU 2013		<p>Opcja u chorych steroidoopornych z ostrym zaostrzeniem ciężkiego rzutu choroby, jednak w większości przypadków należy najpierw zastosować leczenie infliksymabem lub cyklosporyną. W niektórych przypadkach (perforacja, rozległy krwotok lub nawracające toksyczne rozdęcie okrężnicy, leczenie chirurgiczne jest konieczne. (dowody niskiej jakości; słaba rekomendacja).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych ³	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁴	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja		
WGO 2015		<p>25-30% chorych na WZJG może wymagać operacji, jeśli leczenie nie jest w pełni skuteczne lub w przypadku wystąpienia dysplazji.</p> <p>W przypadku ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG niereagującego na kortykosteroidy i.v. lub w przypadku WZJG przewlekłej steroidooporności lub steroidozależnego WZJG należy rozważyć kolektomię.</p>		
GRKK 2013		<p>Leczenie chirurgiczne we WZJG jest ostateczną metodą terapeutyczną u chorych niereagujących na leczenie farmakologiczne oraz z ciężkimi powikłaniami choroby (takich jak perforacja, toksyczne rozdęcie okrężnicy, masywne krwawienie, stwierdzenie zmian przedrakowych lub raka jelita grubego) (poziom poparcia A – 100%).</p> <p>W przypadku ciężkiego rzutu WZJG, niezależnie od zasięgu zmian, leczenie chirurgiczne powinno być rozważane na każdym etapie podejmowania decyzji terapeutycznych. Leczenie operacyjne postaci o średnim nasileniu, niereagującej na leczenie farmakologiczne jest jednak kontrowersyjne.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi steroidooporność lub steroidozależność pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego i/lub ewentualnie inhibitorów TNF-alfa jest również wskazaniem do leczenia operacyjnego.</p>		

Siła rekomendacji i poziomy dowodów:

BSG 2019

Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń). Zgodność określono na podstawie dwóch niezależnych ocen członków GDG, którzy byli zaślepieni na wzajemne oceny.

ACG 2019: silna rekomendacja – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i/lub brak działania; rekomendacja warunkowa – niepewność dotycząca stosunku korzyści do potencjalnego ryzyka; dowody wysokiej jakości – na podstawie badań randomizowanych, przekonanie autorów o słuszności oceny efektu; dowody umiarkowanej jakości – na podstawie badań randomizowanych, umiarkowane zaufanie do oceny efektu, dalsze badania prawdopodobnie miałyby wpływ na pewność tej oceny; dowody niskiej jakości – na podstawie badań obserwacyjnych, dalsze badania prawdopodobnie miałyby istotny wpływ na zaufanie do oszacowania oceny i prawdopodobnie zmieniają ten szacunek; dowody bardzo niskiej jakości – na podstawie badań obserwacyjnych, bardzo małe zaufanie do oceny efektu i faktyczny efekt może być zasadniczo różny obecnego;

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

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

Tabela 7.

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

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

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

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

4.6.1.2. Czas trwania terapii

Z uwagi na przedmiot niniejszego raportu, w niniejszym podrozdziale zaprezentowano informacje dotyczące aspektu zalecanego czasu trwania terapii biologicznej na podstawie europejskich wytycznych ECCO 2018.

W dokumencie ECCO 2018, panel ekspertów uznał, że u chorych w remisji klinicznej, biochemicznej i endoskopowej częściej obserwuje się utrzymanie w dobrym stanie zdrowia, po tym jak leczenie biologiczne zostanie przerwane. **W świetle wytycznych rozważenie przerwania terapii inhibitorami TNF-alfa jest zasadne tylko u chorych ze stabilną długotrwałą remisją kliniczną, biochemiczną i endoskopową.** Stwierdzono również, że chorzy z wcześniejszą koniecznością eskalacji dawki inhibitorów TNF-alfa mają wysokie ryzyko nawrotu choroby po odstawieniu leczenia. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż historia choroby, nasilenie objawów oraz rozległość zmian chorobowych stanowią istotne czynniki, które należy uwzględnić w określaniu czasu trwania terapii u chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wytyczne.

Tabela 8.
Zalecenia dotyczące czasu trwania terapii u chorych na WZJG

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Opis
ECCO 2018	Inhibitory TNF-alfa	<p>Odstawienie inhibitorów TNF-alfa powinno być prawdopodobnie rozważane tylko u chorych z długotrwałą stabilną remisją kliniczną, biologiczną i endoskopową.</p> <p>Chorzy z wcześniejszą koniecznością eskalacji dawki inhibitorów TNF-alfa wydają się mieć wysokie ryzyko nawrotu po odstawieniu.</p> <p>Historia choroby, nasilenie objawów oraz rozległość zmian chorobowych stanowią istotne czynniki, które należy uwzględnić w określaniu czasu trwania terapii u chorych.</p>

4.6.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁷ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 10 dokumentów⁸.

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

W 2015 r. AOTMiT oceniał także adalimumab w leczeniu chorych na WZJG z wynikiem powyżej 6 punktów w skali Mayo – zarówno rekomendacja Prezesa AOTMiT, jak i stanowisko Rady Przejrzystości były negatywne, m.in. ze względu na niższą skuteczność adalimumabu w porównaniu z infliksymabem oraz brak porównania z cyklosporyną⁹ i zabiegiem kolektomii. Należy jednak wskazać, że w analizie weryfikacyjnej do tego wniosku jeden z ekspertów wskazał, że kolektomia jest jedynie koniecznością ze względu na brak dostępu do leczenia biologicznego. Z kolei w analizie weryfikacyjnej do wniosku dotyczącego infliksymabu (Remsima®) eksperci nie byli zgodni co do wyboru kolektomii jako komparatora dla leczenia biologicznego. Wytyczne klinicznie wskazują, że zabieg chirurgiczny jest opcją zarezerwowaną dla chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie farmakologiczne.

W 2017 r. prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w ramach pełnego wnioskowanego wskazania

⁷ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji lub odmiennego stanowiska)
⁸ odnaleziono również dokumenty dotyczące produktów leczniczych Ulceris® i Cortimex®, jednak leki te przeznaczone są do terapii łagodnej do umiarkowanej, aktywnej postaci WZJG, wobec tego leki te stosuje się w praktyce na innym etapie leczenia niż wskazany w niniejszej analizie

⁹ należy zauważyć, że w przypadku procesu refundacyjnego infliksymabu wnioskodawca nie zdefiniował, że w populacji docelowej cyklosporyna jest niewskazana lub przeciwwskazana – zapis został dodany zgodnie z sugestią Rady Przejrzystości. Zatem uwaga o braku porównania ADA z cyklosporyną wydaje się niezasadna

(finansowanie w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego”. Niemniej jednak Prezes Agencji dodatkowo odniósł się do populacji po niepowodzeniu leczenia infliksymabem oraz wskazał na rozważenie finansowania WED we wskazaniu „chorzy po niepowodzeniu terapii biologicznej”. Ostatecznie wedolizumab jest finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) – Załącznik B.55”, jednakże okres jego finansowania obejmuje maksymalnie 54 tygodnie, po których, bez względu na występowanie odpowiedzi na leczenie, należy przerwać terapię.

W 2019 roku Rada Przejrzystości uznała objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz® (tofacetynyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” za niezasadne, ze względu na fakt, iż tofacetynyb wykazuje co najmniej podobną skuteczność do wedolizumabu i infliksymabu. Jednak ostatecznie rekomendacja Prezesa AOTMiT była pozytywna pod warunkiem obniżenia kosztu terapii.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
Tofacytynib (Xeljanz®)	Rekomendacja Prezesa, 2019	Pozytywna warunkowo	Leczenie chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz® we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem obniżenia kosztu terapii.</p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej tofacytynibu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego jedynie względem placebo, w ramach którego wykazano wyższą skuteczność tofacytynibu. Dla aktywnych komparatorów przeprowadzono porównanie pośrednie, które wskazuje na możliwą wyższą skuteczność tofacytynibu względem infliksymabu w punktach końcowych związanych m.in. z remisją choroby czy wygojeniem śluzówki jelita (dot. to leczenia podtrzymującego). Dla porównania z wedolizumabm nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, różnice istotne statystycznie na niekorzyść tofacytynibu względem wedolizumabu w zakresie zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia oraz wystąpienia zapalenia zatok.</p> <p>Należy podkreślić, że przeprowadzone porównanie pośrednie charakteryzuje się ograniczeniami, wynikającymi nie tylko z samej metodologii takiego porównania, ale również z heterogeniczności włączonych do niego badań. Ogranicza to wnioskowanie, co do rzeczywistych efektów klinicznych uzyskiwanych u pacjentów stosujących tofacytynib w porównaniu do obecnie refundowanych komparatorów.</p> <p>Mając na uwadze wyniki analiz Prezes Agencji uważa za zasadne obniżenie kosztu terapii wnioskowaną technologią medyczną do kosztu najtańszego refundowanego komparatora.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
	Opinia Rady Przejrzystości	Negatywna		<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz® w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</p> <p>W ramach porównania pośredniego wykazano co najmniej podobną skuteczność kliniczną tofacytynibu w porównaniu z lekami biologicznymi oraz porównywalne bezpieczeństwo. Głównym powodem decyzji stanowił argument, iż lek ten ma co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo jak wedolizumab i infliksymab (opcje terapeutyczne refundowane w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego w leczeniu chorych na WZJG).</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
Wedolizumab (Entyvio®)	Rekomendacja Prezesa, 2017	<p><u>Negatywna</u> (pełne wnioski wskazanie)</p> <p><u>Pozytywna warunkowa</u> (chorzy po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa)</p>	<p>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego (jako druga linia leczenia) oraz po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa (jako trzecia linia leczenia)</p>	<p>W ramach analizy klinicznej wyniki dla porównania wedolizumab vs. infliksymab dla okresu indukcji wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Natomiast dla okresu indukcji i leczenia podtrzymującego wykazano istotną statystycznie wyższość terapii wedolizumabem. Mimo tego, należy mieć na uwadze, że wyniki analizy pochodzą z porównania pośredniego, które obarczone jest niepewnością wnioskowania. Niepewności te dodatkowo zwiększa fakt, że wyniki badania wykorzystanego do ww. porównania pochodziły z danych niepublikowanych. Ponadto analiza kliniczna charakteryzowała się licznymi ograniczeniami związanymi m.in. z heterogenicznością badań, czy też rozbieżnościami pomiędzy charakterystyką populacji wnioskowanej a populacją w badaniach.</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej dla porównania wedolizumab vs. infliksymab wnioskowana technologia okazała się nieefektywna kosztowo. Ponadto w modelu wykorzystano dane, które nie znajdują potwierdzenia w dostępnych dowodach klinicznych. Przyjęte założenia sugerują obniżenie efektu zdrowotnego w ramieniu komparatora oraz możliwe zawyżenie kosztów jego stosowania, przez przyjęcie obliczeń dla liczby fiolek leków nie zaś faktycznego zużycia leku. Analiza wpływu na budżet wskazuje na wyższe wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej (w obydwu grupach chorych). Niemniej jednak oszacowania w budżecie wskazują na niedoszacowanie populacji docelowej, ze względu na nie uwzględnienie w nich populacji chorych o umiarkowanym stadium choroby. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika przy uwzględnieniu skrajnie konserwatywnych założeń.</p> <p>W odniesieniu do porównania WED do leczenia standardowego należy wskazać, że w ocenie Prezesa Agencji należy rozważyć możliwość finansowania wnioskowanej technologii w populacji po niepowodzeniu terapii biologicznej (jako trzecia linia leczenia). Obecnie chorzy po niepowodzeniu terapii infliksymabem mają możliwość stosowania jedynie leczenia standardowego. Analiza kliniczna wykazała natomiast na różnice istotne statystycznie dla porównania WED vs leczenie standardowe na korzyść preparatu Entyvio®. Również w ramach analizy ekonomicznej terapia ta okazała się efektywna kosztowo w porównaniu z leczeniem standardowym.</p> <p>Niemniej jednak, ze względu na niepewności związane z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, która kwalifikować się będzie do leczenia wedolizumabem konieczne jest przyjęcie instrumentu podziału ryzyka, który zabezpieczy budżet płatnika publicznego, przed nadmiernym wzrostem populacji docelowej.</p>

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

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
Inflixymab (Inflixtra®)	Rekomendacja Prezesa, 2015b	Negatywna	Terapia podtrzymująca u chorych z ciężką postacią WZJG	<p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu WZJG, ale zostały przedstawione łącznie dla leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, co uniemożliwia ocenę wpływu terapii podtrzymującej (wnioskowane wskazanie) na uzyskiwane efekty zdrowotne. Jednocześnie wskazać należy, że populacja w badaniach włączonych nie była w pełni zgodna z tą, która byłaby włączona do proponowanego programu lekowego – nie odnaleziono badań obejmujących chorych po odpowiedzi na INF w indukcji, którzy otrzymywaliby INF + leczenie standardowe w porównaniu z leczeniem standardowym w podtrzymaniu.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana technologia jest kosztowo nieefektywna – w wariancie bez RSS inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów ponad 6-krotnie przekracza ustawowy próg opłacalności. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii dla obydwu populacji i nie redukuje w sposób istotny wydatków płatnika publicznego</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2015b	Pozytywna warunkowa		<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na WZJG w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia. Za refundacją przemawia skuteczność leku, wykazana w dwóch randomizowanych i zaślepionych badaniach u chorych na umiarkowaną i ciężką postać WZJG.</p> <p>Eksperci są zgodni, że program leczenia WZJG powinien być objęty refundacją także w leczeniu podtrzymującym. Konsultant krajowy ds. gastroenterologii uważa, że brak leczenia podtrzymującego po skutecznym leczeniu indukcyjnym jest kompletnie niezrozumiały a nawet szkodliwy. Chorzy, u których uzyskano poprawę koniecznie powinni mieć kontynuowane leczenie – w przeciwnym razie dochodzi do nawrotu lub nawrotów, których leczenie jest coraz trudniejsze.</p> <p>Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku.</p>
Inflixymab (Remicade®)	Rekomendacja Prezesa, 2012	Pozytywna warunkowa	Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego	<p>W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie INF w ciężkich rzutach wrzodziejącego zapalenia jelita pozwala uniknąć zabiegu kolektomii w grupie chorych, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Jednocześnie, Prezes Agencji przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), stąd należy każdorazowo informować chorych kwalifikowanych do programu o możliwości ich wystąpienia. Prezes Agencji, przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości wnosi o dodanie w kryteriach włączenia do programu przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2012	Pozytywna warunkowa		Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego” pod warunkiem dodania w kryteriach włączenia, że do programu mogą być kwalifikowani chorzy z przeciwwskazaniami do stosowania cyklosporyny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu w ciężkich rzutach WZJG zmniejsza częstość kolektomii w grupie chorych, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne.
Adalimumab (Humira®)	Rekomendacja Prezesa, 2015c	Negatywna	Leczenie dorosłych chorych na WZJG w stanie zaawansowania choroby ocenianym na 6 lub więcej punktów w łącznej – klinicznej i endoskopowej skali Mayo oraz 2 lub więcej punktów w endoskopowej skali Mayo.	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych adalimumabu w proponowanej populacji docelowej chorych na WZJG. Wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach porównania pośredniego wskazują, że wnioskowana technologia w porównaniu z INF wiąże się z uzyskaniem istotnie statycznie gorszych efektów w terapii indukcyjnej w zakresie: remisji klinicznej, odpowiedzi na leczenie oraz wygojenia błony śluzowej. Brak jest też danych odnoszących się do bezpieczeństwa terapii wnioskowanym lekiem w podgrupach chorych spełniających proponowane kryteria włączenia do programu lekowego. Należy także wskazać, że INF jest tylko jedną z alternatywnych technologii medycznych finansowanych aktualnie ze środków publicznych. Wnioskodawca nie dokonał porównania z cyklosporyną i zabiegiem kolektomii, które są alternatywnymi technologiami medycznymi stosowanymi w polskiej praktyce klinicznej.</p> <p>Z uwagi na założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy, dotyczące porównywalnej skuteczności interwencji i komparatora, oszacowania nie mogą zostać uznane za wiarygodne. Wnioskodawca nie przedstawił również odrębnie wyników dla indukcji leczenia podtrzymującego, natomiast istnieją wątpliwości co do efektywności kosztowej adalimumabu w leczeniu podtrzymującym z uwagi na koszt wnioskowanej technologii.</p> <p>Wpływ na budżet płatnika publicznego pozostaje niepewny z uwagi na brak możliwości potwierdzenia założeń dotyczących liczebności populacji docelowej. Zapisy proponowanego programu lekowego w znaczący sposób zwiększają liczbę chorych z WZJG, którzy mogliby zostać poddani terapii adalimumabem. Jednocześnie wnioskodawca nie proponuje w ramach RSS skutecznego mechanizmu zabezpieczającego płatnika publicznego przed nadmiernym wzrostem wydatków z tytułu refundacji wnioskowanego leku. Natomiast należy mieć na uwadze, że w wariantcie maksymalnym oszacowań wydatki te przekraczają 100 mln zł przy uwzględnieniu RSS. Wobec niepewnych efektów terapii, wzrost nakładów do wspomnianego poziomu nie znajduje uzasadnienia.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2015c	Negatywa		Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją adalimumabu w leczeniu WZJG. Porównanie skuteczności infliksymabu i adalimumabu wykazało, że szanse na uzyskanie remisji klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej wśród chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa są niższe w grupie otrzymującej adalimumab. Analiza ekonomiczna wykazała także, że stosowanie adalimumabu wiązałaby się ze wyższymi kosztami w porównaniu ze stosowaniem infliksymabu, co w kontekście braku przekonujących dowodów na jego wyższość w zakresie skuteczności klinicznej powoduje, że finansowanie wnioskowanej technologii w obecnym kształcie wydaje się niezasadne.

4.6.3. Praktyka kliniczna w Polsce

Aktualnie w Polsce obowiązuje Program lekowy B.55: *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*, w ramach którego finansowane są: wedolizumab oraz infliksymab.

Do leczenia wedolizumabem lub infliksymabem w ramach ww. programu mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 18. roku życia (w przypadku infliksymabu: w wieku 6 lat i powyżej), z rozpoznaną ciężką¹⁰ postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

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

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

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

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

Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej

¹⁰ należy zauważyć, że zastosowane w omawianym programie lekowym sformułowanie „ciężka postać” jest wysoce nieprecyzyjne – nie definiuje według jakiej skali powinna być ona określona. Dlatego też prawdopodobnie należy mu przypisać znaczenie bardziej potoczne, a kwalifikacja pacjentów powinna się odbywać na podstawie niżej wymienionych punktów 1)-3).

3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).

Dawkowanie infliksymabu oraz wedolizumabu w terapii WZJG prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystykach Produktu Leczniczego. W przypadku obu leków jest to leczenie indukcyjne, na które składa się podanie trzech dawek w 0., 2. i 6. tygodniu, które w przypadku odpowiedzi chorego na leczenia kontynuowane jest w ramach leczenia podtrzymującego trwającego nie dłużej niż 54 tygodnie (WED) lub 12 miesięcy (INF) od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.

Odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo.

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

5. Interwencja – wedolizumab

Charakterystyka wedolizumabu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Entyvio®* [ChPL Entyvio®] oraz na podstawie danych z EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) [EMA 2014].

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 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®

Kod ATC¹¹	Wedolizumab należy do grupy leków immunosupresyjnych (selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA33).
-----------------------------	--

¹¹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Działanie leku</p>	<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. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita komórki te przyczyniają się do powstawania stanu zapalnego jelita. Poprzez blokowanie alfa-4-beta-7 integryny wedolizumab łagodzi stan zapalny jelita i objawy tej choroby.</p> <p>Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu, który działa układowo. Selektywne działanie wedolizumabu może zapobiegać immunosupresji układowej [EMA 2014]. 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>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Entyvio® jest zarejestrowany w wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub inhibitorami TNF-alfa. ⊗ w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</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. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć zgodnie z zaleceniami. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia. U chorych, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg produktu Entyvio® co 4 tygodnie. U chorych, którzy zareagowali na leczenie produktem Entyvio® można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki. W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio® można rozważyć podawanie produktu co 4 tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do jednego roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach programu lekowego.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne (szczegółowy opis w rozdziale 4.6.1) nie ograniczają ściśle czasu stosowania wedolizumabu. Wskazaniem do stosowania jest długookresowe leczenie, zależne od uzyskanej odpowiedzi.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem Entyvio® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Choremu należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku oraz Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta.</p>
<p>Monitorowanie stosowanej technologii</p>	<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</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów ostrej reakcji nadwrażliwości. Przy kolejnych wlewach chorych należy obserwować przez około godzinę po zakończeniu wlewu.</p> <p>Według wytycznych klinicznych i rekomendacji finansowych leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia lub konieczności leczenia operacyjnego.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia wedolizumabem zalicza się: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (ICD-10: J00.3), zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10: J30-J39), zapalenie oskrzeli (ICD-10: J20), grypa (ICD-10: J09-J11) i zapalenie zatok (ICD-10: J01), a także ból głowy (ICD-10: R51), bóle stawów (ICD-10: M25.5), nudności (ICD-10: R11), gorączka (ICD-10: R50.9), zmęczenie (ICD-10: R53), kaszel (ICD-10: R05).</p>
	Produkt Entyvio® jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.55 przez maksymalnie 54 tygodnie.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Entyvio®* i *Wykazu leków refundowanych*

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania

Łącznie odnaleziono 10 rekomendacji finansowych wydanych przez zagraniczne organizacje dla ocenianej interwencji w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z niepowodzeniem leczenia standardowego.

Sześć z dziewięciu oceniających organizacji (CADTH, HMMC, NICE, PBAC, PMAPC, SMC) wskazywało na **zasadność finansowania wedolizumabu w całym zakresie wnioskowanych wskazań, tj. w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego** o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie standardowe lub inhibitorami TNF-alfa albo nie tolerują takiego leczenia. Rekomendacja HAS 2015 zalecała finansowanie u chorych, u których oprócz niepowodzenia leczenia standardowego odnotowano także niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa, nietolerancję lub przeciwwskazania do tego leczenia. Dwie organizacje wydały rekomendacje negatywne (ponadto rekomendację negatywną wydała PBAC, lecz w kolejnym dokumencie zmieniła ją na pozytywną). Rekomendacje wydano na podstawie badania *GEMINI I*, w którym stopień nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego był równoznaczny z wynikiem w skali Mayo od 6 do 12 punktów.

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

niewystarczająca siła dowodów dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa. We wszystkich krajach, których dotyczyły powyższe 10 rekomendacji refundacyjnych wedolizumab jest objęty finansowaniem z budżetu płatnika publicznego.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla wedolizumabu wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja ¹² , rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
CADTH 2015	Pozytywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, po spełnieniu warunków dotyczących ceny i zasad podawania leku	<p>WED jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie albo nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa, w przypadku, gdy spełnione zostanie kryterium kliniczne</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie WED powinno zostać przerwane, jeśli w ciągu 6 tyg. nie zostanie osiągnięta odpowiedź kliniczna na leczenie tj. zmniejszenie punktacji w częściowej skali Mayo o $\geq 25\%$ wartości wyjściowej oraz zmniejszenie łącznej oceny o ≥ 2 punkty, z jednoczesnym zmniejszeniem o więcej niż 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytu lub oceną tego parametru przyjmującą wartości 0 lub 1) oraz spełniony warunek; ⊗ obniżenie ceny leku w celu poprawienia efektywności kosztowej WED do poziomu akceptowalnego w programie finansowania leku. <p>W randomizowanym badaniu klinicznym (RCT) <i>GEMINI I</i>, w którym brali udział jedynie chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego lub leczenia infliksymabem, wykazano większą skuteczność leczenia WED w porównaniu z placebo (PLC) dla odpowiedzi klinicznej na leczenie po 6 tyg. (indukcja) oraz remisji klinicznej po 52 tyg. (leczenie podtrzymujące). Wśród leczonych WED u większego odsetka chorych zaobserwowano wygojenie się błony śluzowej oraz poprawę jakości życia.</p> <p>W dwóch porównaniach pośrednich wykazano porównywalną skuteczność WED z golimumabem, infliksymabem oraz adalimumabem w indukcji odpowiedzi klinicznej.</p>

¹² ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych; niem. *Gemeinsamer Bundesausschuss* – niemiecki Wspólny Komitet Federalny; fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; ang. *Hertfordshire Medicines Management Committee* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia; ang. *Pan Mersey Area Prescribing Committee* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia; ang. *National Centre for Pharmacoeconomics* – irlandzka agencja oceny technologii medycznych; ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych; ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków

Organizacja ¹² , rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
G-BA 2015	Negatywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	<p>Brak udowodnionych dodatkowych korzyści w analizowanych podgrupach w porównaniu z komparatorami.</p> <p>W przypadku obu tych grup pacjentów nie istnieją bezpośrednie badania porównawcze z właściwym leczeniem porównawczym (inhibitory TNF-alfa). Przedstawione przez podmiot odpowiedzialny skorygowane porównanie pośrednie (z adalimumabem) nie nadaje się do stwierdzenia dodatkowych korzyści. Modele badawcze oraz wynikające z nich badane populacje w badaniach uwzględnionych przez podmiot odpowiedzialny w skorygowanym porównaniu pośrednim nie są wystarczająco podobne.</p> <p>W wyniku ponownej oceny wniosku wedolizumab został objęty finansowaniem w Niemczech.</p>
HAS 2015	Pozytywna warunkowa / negatywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, pod warunkiem uprzedniego podjęcia próby leczenia inhibitorami TNF-alfa	<p>Z powodu niewystarczających rzeczywistych korzyści WED (wskazano brak bezpośredniego porównania pomiędzy WED a inhibitorami TNF-alfa) nie zaleca się jego finansowania w leczeniu chorych na czynne WZJG, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF-alfa)</p> <p>Dla chorych na czynne WZJG, u których leczenie kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i inhibitorami TNF-alfa, zakończyło się niepowodzeniem, potwierdzoną korzyść z terapii WED określono jako istotną. Wskazano na brak alternatywnego leczenia dla takich chorych.</p> <p>Rekomenduje się umieszczenie WED na liście leków refundowanych dopuszczonych do użytku szpitalnego.</p>
HMMC 2015	Pozytywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, po spełnieniu warunków dotyczących ceny i zasad podawania leku	<p>WED nie jest rekomendowany do przepisywania w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, natomiast jest rekomendowany w leczeniu specjalistycznym u chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (6-12 pkt w skali Mayo), u których leczenie 5-ASA, kortykosteroidami, azatiopryną, 6-merkaptopuryną zakończyło się niepowodzeniem, było nietolerowane lub przeciwwskazane lub u których zastosowanie leczenia inhibitorami TNF-alfa nie było skuteczne lub zostało przerwane z powodu nietolerancji lub wystąpiły przeciwwskazania do jego stosowania.</p> <p>Decyzja dotycząca finansowania jest zgodna ze stanowiskiem reprezentowanym przez NICE. Leczenie WED rekomenduje się w ograniczonych przypadkach, gdy spełnione zostaną następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ® producent umożliwi chorym korzystanie z WED ze zniżką w ramach dostępnego dla nich programu;

Organizacja ¹² , rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			⊗ lek będzie podawany do momentu utraty skuteczności, konieczności leczenia operacyjnego, kontynuacja leczenia, tylko w przypadku niepodważalnej skuteczności klinicznej, coroczna ewaluacja uzasadniająca stosowanie leku.
NCPE 2015	Negatywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	Leczenie WED chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie albo nie tolerują leczenia standardowego lub antagonistami TNF α , oceniono jako nieopłacalne kosztowo i nierekomendowane do objęcia refundacją po zaproponowanej cenie. W randomizowanym badaniu klinicznym <i>GEMINI 1</i> , wykazano większą skuteczność leczenia WED w porównaniu z placebo. Brak jest jednak bezpośredniego porównania WED do inhibitorów TNF-alfa, a dostępne porównania pośrednie charakteryzują liczne ograniczenia. W wyniku ponownej oceny wniosku wedolizumab został objęty finansowaniem w Irlandii.
NICE 2015	Pozytywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, po spełnieniu warunków dotyczących ceny i zasad podawania leku	Na podstawie wyników badania <i>GEMINI 1</i> uznano skuteczność WED, zarówno u chorych wcześniej leczonych, jak i nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, podkreślono znaczną niepewność wyników porównania pośredniego WED z inhibitorami TNF-alfa. W związku ze stosowaniem leczenia towarzyszącego (leków immunosupresyjnych) przez chorych w badaniu <i>GEMINI 1</i> wskazano, że odnotowane zdarzenia niepożądane związane z immunogennością mogły nie być spowodowane terapią WED. Stwierdzono, że WED jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez chorych. Obliczona wartość współczynnika kosztów-efektywności wskazała na opłacalność terapii. Rekomenduje się leczenie WED u dorosłych chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jako opcję terapeutyczną pod warunkiem: ⊗ umożliwienia chorym korzystania z leku ze zniżką w ramach dostępnego dla nich programu, ⊗ podawanie leku do momentu utraty skuteczności lub konieczności leczenia operacyjnego. Kontynuacja leczenia jest możliwa tylko w przypadku niepodważalnej skuteczności klinicznej oraz corocznej ewaluacji uzasadniającej kontynuację terapii.
PBAC 2014	Negatywna	Chorzy na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie 5-ASA, kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi	WED nie jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG z powodu niewystarczających dowodów dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa. Uznano porównywalną skuteczność WED oraz infliksymabu, natomiast analiza kosztów wykazała nieakceptowalnie wysoki współczynnik kosztów-efektywności w porównaniu z placebo oraz wskazała na jego nieznaną wartość dla WED stosowanego po niepowodzeniu terapii aminosalicylanami, lekami immunosupresyjnymi oraz inhibitorami

Organizacja ¹² , rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			TNF-alfa. Zalecono, aby analiza ekonomiczna uwzględniła uwagi komisji przy składaniu kolejnego wniosku o finansowanie, w szczególności, aby docelowa populacja objęta tych chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna na leczenie infliksymabem.
PBAC 2015	Pozytywna	Chorzy na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie 5-ASA, kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi	Wedolizumab w porównaniu z komparatorem (infliksymabem) wykazuje zbliżoną skuteczność i stanowi dla niego alternatywę. Profil bezpieczeństwa obu leków jest porównywalny, a ryzyko wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej spowodowanej leczeniem wedolizumabem jest bardzo niskie ze względu na selektywny mechanizm działania leku (tylko w obrębie jelit).
PMAPC 2015	Pozytywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, po spełnieniu warunków dotyczących ceny i zasad podawania leku	Decyzja dotycząca finansowania jest zgodna ze stanowiskiem reprezentowanym przez NICE. Leczenie WED rekomenduje się w leczeniu specjalistycznym u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy spełnione zostaną poniższe warunki: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ producent umożliwi chorym korzystanie z leku ze zniżką w ramach dostępnego dla nich programu; ⊗ lek będzie podawany do momentu utraty skuteczności lub konieczności leczenia operacyjnego, kontynuacja leczenia, tylko w przypadku niepodważalnej skuteczności klinicznej, coroczna ewaluacja uzasadniająca kontynuację terapii. W porównaniu z terapią innymi lekami biologicznymi przewiduje się zwiększony koszt terapii WED, lecz jednocześnie wskazuje się potencjalne źródło oszczędności związane z ograniczeniem liczby zdarzeń niepożądanych.
SMC 2015	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	Wskazano na innowacyjność leczenia WED i przedstawiono jako formę leczenia chorych, u których niepowodzenie leczenia standardowego może skutkować koniecznością zabiegu operacyjnego. Wymagana jest coroczna ocena zasadności kontynuowania terapii WED, a w przypadku pełnej remisji jej zaprzestanie z możliwością ponownego rozpoczęcia leczenia w przypadku nawrotu choroby. Po uwzględnieniu zniżki w ramach dostępnego programu wskaźnik kosztów efektywności został oceniony pozytywnie.

6. Komparatory

W *Wytycznych AOTMiT* zaleca się, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką kliniczną. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy o refundacji* 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.

Leczenie wedolizumabem jest obecnie finansowane w ramach Programu lekowego B.55 nie dłużej niż przez 54 tygodnie od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Niniejszy wniosek dotyczy zniesienia tego kryterium czasowego i w ślad za najbardziej aktualnymi wytycznymi europejskimi, oparcia decyzji w zakresie długości kontynuacji terapii o parametry kliniczne [ECCO 2018].

Populację docelową w niniejszym wniosku stanowią chorzy skutecznie leczeni wedolizumabem przez maksymalny okres warunkowany zapisami obowiązującego programu lekowego. W momencie przerwania terapii WED chorzy mogą znajdować się na różnych etapach ścieżki terapeutycznej tj. mogli stosować przed WED wyłącznie leczenie standardowe lub też mogli stosować wcześniej leczenie standardowe i finansowaną w ramach programu lekowego terapię inhibitorem TNF-alfa. W związku z tym w analizie uwzględniono podgrupę chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Po zakończeniu udziału w programie w trybie opisanym powyżej mogą zostać ponownie włączeni do tego programu jedynie, gdy ich stan chorobowy pogorszy się na tyle, aby ponownie spełnić kryteria włączenia do programu. Do tego momentu otrzymują jedynie leczenie standardowe, odpowiednio dobrane do stanu klinicznego. W ramach leczenia standardowego, obecnie finansowane leki to: kortykosteroidy, aminosalicylany oraz tiopuryny. W związku z czym to właśnie te terapie powinny być rozważane jako alternatywa do stosowania wedolizumabu bezterminowo.

W Programie lekowym B.55 finansowany jest również infliksymab. Niemniej jednak nie stanowi on odpowiedniego komparatora dla WED we wnioskowanej populacji docelowej, ponieważ czas jego stosowania również jest ograniczony – w przypadku tej molekuly jest to 12 miesięcy. Zatem po tym czasie, chorzy także muszą zakończyć swój udział w programie lekowym, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie.

Podsumowując aktualną praktykę kliniczną oraz obecnie finansowane leki we wskazaniu dorosłych chorych na WZJG uznano, iż potencjalnym komparatorem dla kontynuacji leczenia wedolizumabem dla obu wskazanych podgrup chorych jest:

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

6.1. Leczenie standardowe

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółową charakterystykę wybranych substancji z poszczególnych grup leków stosowanych w ramach leczenia standardowego stosowanego aktualnie po zakończeniu terapii wedolizumabem w ramach Programu lekowego B.55.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Charakterystyka leków stosowanych w ramach leczenia standardowego

Lek	Kortykosteroidy	Aminosalicylany		Tiopuryny	
	Prednizolon [ChPL Encortolon®]	Sulfasalazyna [ChPL Salazopyrin EN®]	Mesalazyna [ChPL Salofalk 500®]	Azatiopryna [ChPL Azathioprine VIS®]	Merkaptopuryna [ChPL Mercaptopurinum Vis 50®]
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy, H02AB06	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego. pochodne kwasu aminosalicylowego: A07EC01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach jelit. Kwas aminosalicylowy i leki o podobnym działaniu: A07EC02	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne – inne: L04AX01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe – analogi puryny L01BB02
Data rejestracji, podmiot odpowiedzialny	Np. Encortolon®, 5 mg, tabletki; Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.; Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lutego 1972 r.	Np. Salazopyrin EN®, 500 mg, tabletki dojelitowe; Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG; Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 marca 2001 r.	Np. Salofalk 500®, tabletki dojelitowe, 500 mg; Podmiot odpowiedzialny: Dr. Falk Pharma GmbH, Niemcy; Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 1999 r.	Np. Azathioprine Vis®, 50 mg, tabletki; Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „Vis” Spółka z o.o., Polska; Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 listopada 1974 r.	Np. Mercaptopurinum Vis® 50 mg, tabletki; Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „Vis” Spółka z o.o., Polska; Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 czerwca 1979 r.
Działanie leku	Prednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym oraz właściwościach immunosupresyjnych. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i	Sulfasalazyna jest połączeniem kwasu 5-aminosalicylowego z sulfapirydyną, wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Mechanizm działania sulfasalazyny w chorobach zapalnych jelit związany jest z działaniem przeciwzapalnym powstającej miejscowo	Mechanizm działania przeciwzapalnego nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Na podstawie badań <i>in vitro</i> sugeruje się hamujące działanie mesalazyny na lipoksygenazę. Ponadto obserwowano jej wpływ na stężenie prostaglandyny w błonie śluzowej jelita oraz rolę w wychwytywaniu wolnych rodników	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	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.

Lek	Kortykosteroidy	Aminosalicylany		Tiopuryny	
	Prednizolon [ChPL Encortolon®]	Sulfasalazyna [ChPL Salazopyrin EN®]	Mesalazyna [ChPL Salofalk 500®]	Azatiopryna [ChPL Azathioprine VIS®]	Merkaptopuryna [ChPL Mercaptopurinum Vis 50®]
	<p>innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej.</p>	<p>mesalazyny. Dodatkowo, wykryto działanie immunosupresyjne w wyniku zahamowania metabolizmu limfocytów i granulocytów oraz zahamowania różnych układów enzymatycznych. Znaczenie kliniczne może mieć również działanie bakteriostatyczne sulfapirydyny powstającej miejscowo w okrężnicy. Produkt wpływa zarówno na tlenową, jak i na beztlenową florę bakteryjną.</p>	<p>tlenowych. Po przejściu do światła jelita mesalazyna podana doustnie działa głównie miejscowo na błonę śluzową i tkankę podśluzową. Dlatego jest ważne, aby mesalazyna znalazła się w częściach jelita, objętych procesem zapalnym.</p>	<p>immunologiczną oraz powoduje uszkodzenie DNA przez wbudowanie tioanalogów puryn.</p>	
Zarejestrowane wskazanie	<p>Prednizolon wskazany jest m.in. w leczeniu zaburzeń endokrynologicznych, chorób alergicznych o ciężkim przebiegu, opornych na inne metody</p>	<p>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz chorób zapalnych jelit (w tym WZJG).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – w fazie zaostrzenia i zapobieganie nawrotom choroby; ⊗ Choroba 	<p>Leczenie chorób o podłożu autoimmunologicznym m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów, gdy przeciwwskazane są</p>	<p>Merkaptopuryna wskazana jest m.in. w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna</p>

Lek	Kortykosteroidy	Aminosalicylany		Tiopuryny	
	Prednizolon [ChPL Encortolon®]	Sulfasalazyna [ChPL Salazopyrin EN®]	Mesalazyna [ChPL Salofalk 500®]	Azatiopryna [ChPL Azathioprine VIS®]	Merkaptopuryna [ChPL Mercaptopurinum Vis 50®]
	leczenia, chorób dermatologicznych, a także chorób przewodu pokarmowego w tym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna.		Leśniowskiego-Crohna – w fazie zaostrzenia.	kortykosteroidy, występuje oporność lub nietolerancja. Zastosowanie po przeszczepie narządów.	
Dawkowanie i sposób przyjmowania*	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Zwykle stosowane dawki u dorosłych chorych to od 5 mg do 60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p> <p>Dawkę należy stopniowo zmniejszać po uzyskaniu oczekiwanego działania oraz przed planowanym odstawieniem leku.</p>	<p>Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu dorosłych chorych na WZJG to 2 tabletki 2 do 3 razy na dobę.</p> <p>Leczenie tą dawką nie powinno być przerywane i należy je kontynuować długotrwale, jeśli nie wystąpią działania niepożądane. W razie zaostrzenia choroby lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do ilości 2 do 4 tabletek podawanych 3 do 4 razy na dobę.</p>	<p>Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu dorosłych chorych na WZJG to 1,5 g na dobę (1 tabletki 3 razy na dobę). Aby leczenie było skuteczne, ważne jest, by lek był stosowany regularnie i konsekwentnie, zarówno podczas leczenia ostrych stanów zapalnych, jak i leczenia długotrwałego.</p>	<p>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.</p>	<p>W leczeniu WZJG stosowana jest dawka od 1 do 1,5 mg/kg m.c./dobę.</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	b/d	b/d	b/d	b/d	<p>Merkaptopuryna jest środkiem cytotoksycznym i podawanie leku powinno rozpoczynać się w warunkach szpitalnych albo w specjalistycznych poradniach pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w podawaniu tych środków.</p>

Lek	Kortykosteroidy	Aminosalicylany		Tiopuryny	
	Prednizolon [ChPL Encortolon®]	Sulfasalazyna [ChPL Salazopyrin EN®]	Mesalazyna [ChPL Salofalk 500®]	Azatiopryna [ChPL Azathioprine VIS®]	Merkaptopuryna [ChPL Mercaptopurinum Vis 50®]
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu /opiekunowi	<p>W zakażeniach grzybiczych leczonych amfoterycyną B prednizolon może być niekiedy stosowany w celu zmniejszenia jej działań niepożądanych, jednak w tych przypadkach może powodować zastoinową niewydolność krążenia i powiększenie serca oraz ciężką hipokaliemię.</p> <p>U chorych leczonych glikokortykosteroidami, w sytuacji zwiększonego stresu może wystąpić konieczność zwiększenia dawki szybko działającego glikokortykosteroidu.</p> <p>Nagle zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy.</p> <p>Prednizolon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i utrudniać jego lokalizację.</p> <p>Długotrwałe stosowanie prednizolonu może powodować zaćmę, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, a także zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ z ciężką alergią i astmą oskrzelową; ⊕ z niedoborem dehydrogenazy glukoz-6-fosforanowej, ponieważ może ona powodować u tych chorych niedokrwistość hemolityczną. <p>Sulfasalazyny nie należy stosować u chorych z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby lub nieprawidłowym składem krwi, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.</p> <p>W przypadku chorych z łagodną nadwrażliwością należy rozważyć odczulanie. W przypadku ciężkich reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie preparatu.</p> <p>Ponieważ sulfasalazyna może spowodować obecność kryształów w moczu i tworzenie się kamieni nerkowych, podczas jej stosowania</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u chorych z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Leku nie należy podawać chorym z zaburzeniami czynności nerek. W razie pogorszenia się czynności nerek w okresie stosowania leku, należy podejrzewać wystąpienie działania nefrotoksycznego mesalazyny.</p> <p>Chorzy, u których w przeszłości wystąpiły objawy działań niepożądanych produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę, powinni rozpocząć leczenie wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza. Jeśli wystąpią ostre objawy nietolerancji, takie jak skurcze w obrębie jamy brzusznej, ostry ból brzucha, gorączka, ciężkie bóle głowy lub wysypka, należy natychmiast odstawić lek.</p>	<p>Azatiopryna wykazuje niepełną skuteczność terapeutyczną u chorych z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół Lescha-Nyhana).</p> <p>U chorych z niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność i systematycznie wykonywać pełne badanie ilościowe krwi oraz badania czynnościowe wątroby.</p>	<p>Chory powinien zostać poinformowany o konieczności natychmiastowego przerwania terapii w wypadku wystąpienia żółtaczki. W czasie wywoływania remisji, kiedy występuje szybki rozpad (liza) komórek krwi, należy monitorować poziomy kwasu moczowego we krwi i w moczu. Istnieje ryzyko nadmiernego wzrostu stężenia kwasu moczowego we krwi i (lub) nadmiernego wydalania kwasu moczowego oraz wystąpienia nefropatii moczanowej.</p>

Lek	Kortykosteroidy	Aminosalicylany		Tiopuryny	
	Prednizolon [ChPL Encortolon®]	Sulfasalazyna [ChPL Salazopyrin EN®]	Mesalazyna [ChPL Salofalk 500®]	Azatiopryna [ChPL Azathioprine VIS®]	Merkaptopuryna [ChPL Mercaptopurinum Vis 50®]
	<p>grzybiczych lub wirusowych.</p> <p>Prednizolon w dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Powoduje zwiększone wydalanie wapnia.</p> <p>Chorych leczonych prednizolonem nie należy szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi.</p> <p>Podawanie prednizolonu chorym z czynną gruźlicą powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym i tylko z jednoczesnym leczeniem przeciwprątkowym.</p> <p>Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów, takie jak: gorączka, ból mięśni i stawów, złe samopoczucie. Objawy te mogą wystąpić nawet w przypadku, gdy nie stwierdza się niewydolności kory nadnerczy.</p> <p>U chorych z niedoczynnością tarczycy</p>	<p>należy przyjmować odpowiednią ilość płynów.</p> <p>W przypadku stosowania dawki 70 mg/kg/ mc./dobę, stężenie leku we krwi może osiągać poziom uważany za próg toksyczności (50 µg/ml).</p>			

Lek	Kortykosteroidy	Aminosalicylany		Tiopuryny	
	Prednizolon [ChPL Encortolon®]	Sulfasalazyna [ChPL Salazopyrin EN®]	Mesalazyna [ChPL Salofalk 500®]	Azatiopryna [ChPL Azathioprine VIS®]	Meraptopuryna [ChPL Mercaptopurinum Vis 50®]
	<p>lub marskością wątroby prednizolon działa silniej.</p> <p>Prednizolon należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach.</p> <p>Podczas stosowania prednizolonu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy.</p> <p>U chorych z hipoprotrombinemią należy zachować ostrożność podczas leczenia aspiryną razem z prednizolonem.</p> <p>Należy ostrożnie stosować prednizolon w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy, jeśli istnieje zagrożenie perforacją, w ropniach lub innych ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleniach jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie żołądka i dwunastnicy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, nużliwości mięśni, cukrzycy, niewydolności wątroby, jaskrze, zakażeniach</p>				

Lek	Kortykosteroidy	Aminosalicylany		Tiopuryny	
	Prednizolon [ChPL Encortolon®]	Sulfasalazyna [ChPL Salazopyrin EN®]	Mesalazyna [ChPL Salofalk 500®]	Azatiopryna [ChPL Azathioprine VIS®]	Merkaptopuryna [ChPL Mercaptopurinum Vis 50®]
	<p>grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hipoalbuminemii.</p> <p>W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u chorych leczonych dużymi dawkami prednizolonu, objawy zapalenia otrzewnej mogą być nieznaczne lub nie wystąpić wcale.</p> <p>U niektórych chorych glikokortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników.</p> <p>Stosowanie glikokortykosteroidów bywa niekiedy korzystne w leczeniu wspomagającym niektórych chorób związanych z zakażeniem HIV.</p> <p>Produkt Encortolon® zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>				
Niezbędne monitorowanie	Chorych z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą	W czasie stosowania produktu leczniczego	Przed podaniem leku i w czasie jego podawania,	W czasie stosowania produktu leczniczego	Podczas indukcji remisji należy codziennie

Lek	Kortykosteroidy	Aminosalicylany		Tiopuryny	
	Prednizolon [ChPL Encortolon®]	Sulfasalazyna [ChPL Salazopyrin EN®]	Mesalazyna [ChPL Salofalk 500®]	Azatiopryna [ChPL Azathioprine VIS®]	Merkaptopuryna [ChPL Mercaptopurinum Vis 50®]
stosowania technologii	<p>tuberkulinową otrzymujących prednizolon należy obserwować ze względu na ryzyko rozwoju gruźlicy. Niemowlęta i dzieci leczone długotrwale należy obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia prednizolonem zalicza się: nie podano, które działania niepożądane występują bardzo często.</p>	<p>należy okresowo przeprowadzać badania obrazu morfologicznego krwi oraz czynności wątroby. W pierwszych 8 tygodniach stosowania azatiopryny badanie krwi należy przeprowadzać co najmniej raz na tydzień a nawet częściej, jeśli stosuje się duże dawki oraz w przypadku ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby. W późniejszym okresie leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć, oznaczając elementy morfotyczne raz na miesiąc, a następnie przynajmniej raz na 3 miesiące.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia sulfasalazyną zalicza się: zaburzenia żołądkowe i nudności</p>	<p>według oceny lekarza prowadzącego leczenie, należy wykonać badania krwi (morfologia z rozmazem, parametry czynnościowe wątroby, takie jak aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej, stężenie kreatyniny w surowicy krwi) i moczu (testy paskowe i osad moczu). Zaleca się przeprowadzenie tych badań po 14 dniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie 2-3 razy w odstępach 4-tygodniowych. Jeżeli wyniki są prawidłowe, badania należy wykonywać co trzy miesiące. W przypadku wystąpienia dodatkowych objawów choroby, należy badania przeprowadzić natychmiast.</p> <p>W czasie stosowania mesalazyny nie odnotowano działań niepożądanych, które występują bardzo często.</p>	<p>należy okresowo przeprowadzać badania obrazu morfologicznego krwi oraz czynności wątroby. W pierwszych 8 tygodniach stosowania azatiopryny badanie krwi należy przeprowadzać co najmniej raz na tydzień a nawet częściej, jeśli stosuje się duże dawki oraz w przypadku ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby. W późniejszym okresie leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć, oznaczając elementy morfotyczne raz na miesiąc, a następnie przynajmniej raz na 3 miesiące.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia azatiopryną zalicza się: leukopenię.</p>	<p>wykonywać pełne badanie morfologiczne krwi, a podczas leczenia podtrzymującego należy uważnie monitorować parametry hematologiczne z częstotliwością zależną od stanu chorego. Merkaptopuryna uszkadza wątrobę i dlatego należy co tydzień monitorować parametry czynności wątroby, tzn. aktywności aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej, i bilirubinę. Częstszy monitoring zalecany jest u tych chorych, u których wcześniej rozpoznano chorobę wątroby lub którym podawano inne leki mogące uszkadzać czynność wątroby.</p> <p>Nie podano działań niepożądanych, które występują bardzo często w czasie leczenia merkaptopuryną</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Katalog A1 – wskazania: ⊗ we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;	Katalog A1 – w tabletkach, wskazania: ⊗ we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	Katalog A1 – wskazania: ⊗ WZJG; ⊗ ChLC;	Katalog A1 – w tabletkach, wskazania: ⊗ we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	Katalog A1 – wskazania: ⊗ WZJG; ⊗ ChLC; ⊗ nowotwory

Lek	Kortykosteroidy	Aminosalicylany		Tiopuryny	
	Prednizolon [ChPL Encortolon®]	Sulfasalazyna [ChPL Salazopyrin EN®]	Mesalazyna [ChPL Salofalk 500®]	Azatiopryna [ChPL Azathioprine VIS®]	Merkaptopuryna [ChPL Mercaptopurinum Vis 50®]
	wskazania pozarejestacyjne, m.in.: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia.	wydania decyzji; wskazania pozarejestacyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.	wskazania pozarejestacyjne: mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit.	wydania decyzji; ⊕ nowotwory złośliwe; wskazania pozarejestacyjne m.in.: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.	złośliwe.

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych oraz Wykazu leków refundowanych

7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

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).

Po uwzględnieniu danych przedstawionych w powyższych rozdziałach, w szczególności w podrozdziale dotyczącym objawów choroby (podrozdział 4.4.1), a także na podstawie analizy *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®*, zasadnym wydaje się rozpatrywanie w dalszych częściach analizy m.in. takich efektów zdrowotnych jak:

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ trwała remisja kliniczna;
- ⊗ (trwała) remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ (trwała) odpowiedź kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej;
- ⊗ wyniki badań endoskopowych i histologicznych;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów;
- ⊗ parametry laboratoryjne;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych).

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 wpływu na nasilenie objawów choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W kontekście specyfiki ocenianej interwencji niezwykle istotna będzie ocena częstości występowania nawrotu choroby, z uwagi na fakt, iż populacja obejmuje chorych ustabilizowanych, którzy zmieniają terapię. Oprócz aspektów związanych z nasileniem objawów choroby, uwagę należy również zwrócić na kwestie dotyczące stosowania się chorych do zaleceń, ponieważ w analizowanej populacji chorych niezwykle istotnym jest monitorowanie tych parametrów i weryfikacja na ile nowy schemat terapeutyczny przyczynił się do zwiększenia odsetka chorych przyjmujących lek regularnie.

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych AOTMiT* walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych 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 skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

W poniższej tabeli przedstawiono sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej wskazanych powyżej efektów zdrowotnych na podstawie rejestracyjnego badania *GEMINI I* [Feagan 2013]. W ramach oceny istotności klinicznej, w przypadku punktów końcowych będących surogatami, przedstawiono również dane na temat ich korelacji ze śmiertelnością, nasileniem choroby lub jakością życia chorych. Nie we wszystkich przypadkach możliwa była walidacja surogatowych punktów końcowych w odniesieniu do analizowanego problemu zdrowotnego. W takich przypadkach dążono do przedstawienia jak najbardziej wiarygodnych danych w populacji chorych na WZJG.

Tabela 13.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w ramach badania rejestracyjnego

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

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna	
Odpowiedź kliniczna	<p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie łącznej oceny w skali Mayo o ≥ 3 punkty oraz $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o ≥ 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali przyjmująca wartości 0 lub 1.</p>	<p>Im mniejszy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Wystąpienie danego punktu końcowego u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.</p>	<p>Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się zmniejszenie wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008]. W związku z tym należy uznać, że odpowiedź kliniczna, oceniana zgodnie z definicją przyjętą w analizowanych badaniach, jest punktem istotnym klinicznie.</p>	
	<p>Częściowa skala Mayo</p>			
	<p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie łącznej oceny w częściowej skali Mayo o ≥ 2 punkty oraz $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o ≥ 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena tego parametru przyjmująca wartości 0 lub 1.</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie łącznej oceny w częściowej skali Mayo o ≥ 3 punkty oraz $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej.</p>			
Trwała odpowiedź kliniczna	<p>Trwała odpowiedź kliniczna definiowana jest jako odpowiedź kliniczna na leczenie w tygodniu 6. oraz 52.</p>			
Remisja kliniczna	<p>Skala Mayo</p>			<p>Remisja kliniczna jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w leczeniu WZJG. Oznacza ona zarówno brak objawów chorobowych, jak również wygojenie się zmian zapalnych. Przyjmując, że istotnym klinicznie punktem końcowym jest odpowiedź kliniczna, za istotną klinicznie należy uznać także remisję kliniczną.</p>
	<p>Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w skali Mayo ≤ 2 oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości > 1.</p>			
	<p>Częściowa skala Mayo</p>			
	<p>Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w częściowej skali Mayo o wartości ≤ 2 oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości > 1.</p> <p>Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w częściowej skali Mayo o wartości ≤ 1 oraz ocena w podskali krwawienia z odbytnicy przyjmująca wartość 0.</p>			

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (definiowana jak remisja kliniczna powyżej) oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 52. tyg. (w badaniu <i>GEMINI I</i>).		
Trwała remisja kliniczna	Trwała remisja kliniczna definiowana jest jako stan remisji klinicznej stwierdzony każdorazowo podczas oceny przeprowadzanej odpowiednio po 6. oraz 52. tygodniach leczenia.		
Wygojenie błony śluzowej	Wygojenie błony śluzowej definiowane jest jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo przyjmujący wartość 0 lub 1.	Mniejszy wynik w podskali endoskopowej skali Mayo świadczy o większej skuteczności w wygojeniu błony śluzowej. Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Wygojenie błony śluzowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo i jednym z elementów oceny odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej, które są punktami końcowymi istotnymi klinicznie, zatem także jest punktem istotnym klinicznie.
Profil bezpieczeństwa	<p>Bezpieczeństwo było analizowane od pierwszej dawki badanego leku przez cały założony w badaniu okres obserwacji.</p> <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem ⊗ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem ⊗ Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [Higgins 2019]

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>⊗ Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <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. 		

8. Rodzaj i jakość dowodów

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

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

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.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo kontynuacji terapii wedolizumabem z leczeniem standardowym stosowanym po przerwaniu skutecznego leczenia wedolizumabem w populacji chorych na WZJG w podgrupach chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.0 [Higgins 2019].

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

Tabela 14.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, skutecznie leczeni wedolizumabem w ramach aktualnego Programu lekowego B.55. (przez 54 tygodnie).</p> <p>Do analizy włączano badania, w których przedstawiono wyniki z uwzględnieniem podziału na dwie podgrupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ po niepowodzeniu leczenia standardowego; ⊗ po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. <p>Komentarz (1): w związku z tym, iż populacja docelowa została przyjęta na podstawie specyficznej sytuacji refundacyjnej w Polsce, do analizy włączano również badania przeprowadzone z udziałem chorych niezależnie od długości ich wcześniejszej ekspozycji na WED. W przypadku braku wcześniejszej ekspozycji na wedolizumab, badania włączano pod warunkiem, że łączny czas leczenia przekraczał 54 tygodnie gwarantowane zapisami obecnie funkcjonującego programu lekowego.</p> <p>Komentarz (2): do analizy włączano badania, w których chorzy na WZJG stanowili co najmniej 70% chorych w grupie, gdy dane dla subpopulacji chorych na WZJG nie były wyodrębnione z danych dla całej kohorty uwzględnionej w badaniu (badania obserwacyjne).</p> <p>Komentarz (3): mając na uwadze możliwość odnalezienia nielicznych opracowań wtórnych dot. analizowanych podgrup chorych, zdecydowano o uwzględnieniu badań przeprowadzonych w populacji ogółem, niezależnie od wcześniej stosowanej terapii (leczenie standardowe/inhibitory TNF-alfa).</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni.</p> <p>Populacje obejmujące inne grupy etniczne, nieuwzględniające rasy kaukaskiej – odpowiedź na leczenie może być zróżnicowana w zależności od pochodzenia etnicznego [Permpoon 2016].</p>
Interwencja	<p>Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym jako kontynuacja terapii, zgodnie ze schematem leczenia podtrzymującego przedstawionego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio®.</p> <p>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p> <p>Komentarz (1): za nadrzędne w analizach traktowano dawkowanie wedolizumabu co 8 tygodni zalecane w ChPL jako podstawowe, jednak mając na uwadze możliwość odnalezienia niewystarczających wyników dla rozważanych podgrup chorych włączano też badania, w których dokonywano intensyfikacji leczenia, która jest dopuszczalna zgodnie z zapisami ChPL w określonej populacji chorych.</p>	Inna niż wymieniona.
	<p>Leczenie standardowe (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p> <p>Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory.</p>	Niezgodny z założeniami.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory ¹³	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ remisja kliniczna; ⊗ wygojenie błony śluzowej; ⊗ wyniki badań endoskopowych i histologicznych; ⊗ wynik w skali Mayo; ⊗ stosowanie kortykosteroidów; ⊗ parametry laboratoryjne; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Ocena terapii zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.</p> <p>Komentarz (1): Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiano w postaci liczby zdarzeń (n) w przeliczeniu na liczbę chorych ogółem (N). Nie włączano danych przeliczonych na pacjentolata.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) w których wedolizumab stosowano przez 54 tyg. a następnie zaprzestawano skutecznej terapii.</p> <p>Komentarz (1): z uwagi na fakt, że populację docelową zdefiniowano w oparciu o specyficzną sytuację refundacyjną w Polsce, mało prawdopodobne jest zidentyfikowanie badań o takiej konstrukcji, dlatego też uwzględniano również badania niezależnie od czasu trwania wcześniejszej ekspozycji na WED</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) trwające dłużej niż 54 tygodnie</p> <p>Komentarz (1): uwzględniano badania dla okresu obserwacji przekraczającego maksymalny czas trwania terapii WED finansowany w ramach <i>Programu lekowego</i></p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹⁴) trwające dłużej niż 54 tygodnie</p> <p>Komentarz (1): uwzględniano badania dla okresu obserwacji przekraczającego maksymalny czas trwania terapii WED finansowany w ramach <i>Programu lekowego</i></p>	Przeglądy, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania, w których udział wzięło mniej niż 10 chorych lub inna niezgodna z założeniami.

¹³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

¹⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim i angielskim. Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla dłuższego okresu obserwacji, względem publikacji pełnotekstowej (uzupełniająca ocena długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa).	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Zgodnie z wynikiem wstępnego przeglądu oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®* wskazano, że analizę kliniczną będzie można przeprowadzić na podstawie randomizowanego badania *GEMINI I* [Feagan 2017a, Feagan 2017b], porównującego wedolizumab z leczeniem standardowym, u chorych skutecznie leczonych wedolizumabem przez okres indukcji z uwzględnieniem podziału na rozważane podgrupy chorych.

Odnaleziono również badanie *GEMINI LTS* [Loftus 2017] dotyczące długoterminowego (wieloletniego) stosowania wedolizumabu u chorych na choroby zapalne jelit, w tym WZJG.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: Europejska Agencja Leków (EMA), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁵ (ADRReports), Agencja np. Żywności i Leków (FDA) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. 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.

¹⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej, spełniającej wymogi formalne, będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce wedolizumabu (Entyvio®) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, finansowanego w ramach Programu lekowego: *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego i włączonych do analizy klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych liczby lat życia skorygowana jego jakością (QALY) zostanie wykorzystany model wykonany *de novo*. W modelu uwzględnione zostaną dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

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

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).

9.3. 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 wedolizumabu (Entyvio®) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, w ramach wnioskowanego Programu lekowego. Liczebność populacji

docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrywane dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której wedolizumab jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w rozpatrywanym wskazaniu w czasie maksymalnie 54-tygodni. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której WED stosowany w leczeniu WZJG będzie finansowany ze środków publicznych bez ograniczenia czasowego, w oparciu jedynie o parametry kliniczne wyrażone w postaci odpowiedzi klinicznej.

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 produktu leczniczego Entyvio® ze środków publicznych w przedstawionym wskazaniu.

10. Załączniki

10.1. Projekt programu lekowego

LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria włączenia</p> <p>Do leczenia wedolizumabem mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.), lub 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA). <p>Dopuszcza się zamianę leków infliksymab/wedolizumab w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częstotwej nieskuteczności terapii definiowanej jako</p>	<p>Dawkowanie wedolizumabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>3. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ilość krwinek białych; 2) liczba krwinek czerwonych; 3) poziom hemoglobiny; 4) płytki krwi; 5) odczyn Biernackiego; 6) aminotransferaza alaninowa; 7) aminotransferaza asparaginianowa; 8) poziom kreatyniny w surowicy; 9) białko C-reaktywne; 10) badanie ogólne moczu; 11) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 12) antygen HBs; 13) przeciwciała anty HCV; 14) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo); 15) stężenie elektrolitów w surowicy; 16) hematokryt;

<p>wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4.</p> <p>Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.</p> <p>Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.</p> <p>Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.</p> <p>Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).</p> <p>Leczenie cyklosporyną jest niewskazane w przypadku wystąpienia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia azatiopryną (AZA) lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub 2) hypomagnezemii, lub 3) potencjalnych interakcji lekowych, lub 4) hiperkaliemii, lub 5) hyperurikemii, lub 6) u pacjentów w wieku powyżej 80 roku życia. <p>Przeciwwskazania do zastosowania terapii cyklosporyną zgodne z CHPL:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zaburzenia czynności nerek, 2) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, 		<ol style="list-style-type: none"> 17) RTG klatki piersiowej; 18) EKG z opisem; 19) badanie endoskopowe; 20) posiew kału w kierunku bakterii i grzybów; 21) badanie kału na toksynę Clostridium difficile. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Monitorowanie leczenia wedolizumabem</p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu w częściowej skali Mayo, 2) ocena efektywności terapii indukcyjnej w 14 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo, 3) morfologia z krwi obwodowej z rozmazem, 4) CRP. <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 8 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; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się
--	--	--

<p>3) trudne do opanowania zakażenia, 4) nowotwory złośliwe.</p> <p>W przypadku kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest wyrażenie zgody na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia wedolizumabem, a ich dotychczasowe leczenie wedolizumabem 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 gdy kończy się udział pacjenta w programie. <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 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) przewlekła niewydolność wątroby; 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 		<p>do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</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, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;</p> <p>12) powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego).</p> <p>3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>1) terapia indukcyjna – infuzja iwedolizumabu w 0,2,6 tygodniu;</p> <p>2) leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie Odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo. Łączny czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza.</p> <p>4. Zakończenie leczenia następuje w przypadku</p> <p>1) stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo</p> <p>2) wystąpienia działań niepożądanych leczenia, lub</p> <p>3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.</p>		
---	--	--

10.2. 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</i> w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 4
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 4.5
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 6

11. Spis tabel

Tabela 1. Nasilenie rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według poszczególnych skal	21
Tabela 2. Skala Sutherlanda (UCDAI).....	22
Tabela 3. Skala aktywności klinicznej (CAI)	22
Tabela 4. Skala Schroedera (skala Mayo).....	23
Tabela 5. Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG	24
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	34
Tabela 7. ECCO 2017: Poziomy dowodów naukowych według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 – wersja skrócona	55
Tabela 8. Zalecenia dotyczące czasu trwania terapii u chorych na WZJG.....	57
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	60
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®	67
Tabela 11. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla wedolizumabu wydanych przez zagraniczne organizacje.....	71
Tabela 12. Charakterystyka leków stosowanych w ramach leczenia standardowego	77
Tabela 13. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w ramach badania rejestracyjnego	89
Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	94
Tabela 15. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	103

12. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Andrzejewska 2009	Andrzejewska J., Talarska D, Michalak M., Linke K., <i>Jakość życia osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Analiza porównawcza</i> , Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (5): 251–255
AWSOZ	[redacted] Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, 2019 r.
Buchner 2002	Buchner A., Iwańczak F., <i>Etiopatogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</i> , Nowa Padiatria 3/2002, s. 174-178
ChPL Advagraf	Charakterystyka Produktu Leczniczego Advagraf®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Advagraf.pdf (data dostępu 05.11.2019 r.)
ChPL Azathioprine VIS	Charakterystyka produktu leczniczego Azathioprine VIS®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(3fhctls1ceqmw1wbpag5s2nj))/ProduktSzczegoly.aspx?id=24734 (data dostępu 05.11.2019 r.)
ChPL Encortolon	Charakterystyka produktu leczniczego Encortolon®, 5 mg, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(3fhctls1ceqmw1wbpag5s2nj))/ProduktSzczegoly.aspx?id=2201 (data dostępu 06.11.2019 r.)
ChPL Entyvio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 07.11.2019 r.)
ChPL Equoral	Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf (data dostępu 07.11.2019 r.)
ChPL Humira	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 05.11.2019 r.)
ChPL Mercaptopurin VIS	Charakterystyka produktu leczniczego Mercaptopurin VIS 50® mg, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(3fhctls1ceqmw1wbpag5s2nj))/ProduktSzczegoly.aspx?id=4276 (data dostępu 05.11.2019 r.)
ChPL Namaxir	Charakterystyka Produktu Leczniczego Namaxir®, http://leki.urpl.gov.pl/files/29_Namaxir_all.pdf (data dostępu 05.11.2019 r.)
ChPL Remicade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 05.11.2019 r.)
ChPL Salofalk	Charakterystyka produktu leczniczego Salofalk 500®, 500 mg, tabletki dojelitowe, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(3fhctls1ceqmw1wbpag5s2nj))/ProduktSzczegoly.aspx?id=8496 (data dostępu 07.06.2019 r.)
ChPL Salazopyrin EN	Charakterystyka produktu leczniczego Salazopyrin EN®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(3fhctls1ceqmw1wbpag5s2nj))/ProduktSzczegoly.aspx?id=10050 (data dostępu 05.11.2019 r.)
ChPL Simponi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 05.11.2019 r.)
ChPL Xeljanz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 05.11.2019 r.)
D'Haens 2007	D'Haens G., Wykl W., Feagan B. i in. <i>A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis</i> . Gastroenterology 2007, 132: 763-786

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Dane od Zamawiającego	[REDACTED]
EMA 2014a	European Medicines Agency, EMA/381082/2014. EMEA/H/C/002782, Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, 2014
Feagan 2013	Feagan B., Rutgeerts P., Sands B. i in., <i>Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis</i> , New England Journal of Medicine, 2013 369 (8): 699-710
Feagan 2017a	Feagan B.G., Rubin D.T., Danes S. i in., <i>Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomized GEMINI 1 trial</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2017, 45(2):264-275
Feagan 2017b	Feagan B., Rubin D., Danese S. i in. <i>Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017, 15(2): 229-239.e5
Geboes 2000	Geboes K, Riddell R, Öst A. i in., <i>A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis</i> , Gut. 2000; 47:404-409
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0</i> , Cochrane 2019, https://training.cochrane.org/handbook (data dostępu 29.10.2019 r.)
IZWOZ 2017	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, <i>Gastrologia: Analiza kosztów ekonomicznych i społecznych ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</i> , Warszawa 2017, 7-26
Langan 2007	Langan R., Gotsch P., Krafczyk M., Skillinge D., <i>Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment</i> , Am Fam Physician 2007, 76(9):1323-30
Lewis 2008	Lewis J., Chuai S., Nessel L., i in., <i>Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis</i> . Inflammatory Bowel Diseases 2008, 14(12), 1660-1666
MKChiPZ	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://icd.who.int/browse10/2016/en#/K51 (data dostępu 05.11.2019 r.)
Mokrowiecka 2014	Mokrowiecka A. <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa)</i> Medycyna Praktyczna, http://www.mp.pl/bol/wytyczne/show.html?id=91404 . (data dostępu: 28.10.2019r.)
MZ 2018	Ministerstwo Zdrowia, <i>Mapa Potrzeb Zdrowotnych dla Polski</i> , 2018, 1-74
Panes 2013	Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W. i in., <i>Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines</i> , J Crohns Colitis. 2013 Aug;7(7):556-85
Pawelka 2009	Pawelka D., Bednarz W., <i>Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</i> , Gastroenterologia Polska 2009, 16 (6): 465-469
Polińska 2009	Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemonia H., <i>Cytokiny w nieswoistych zapalnych chorobach jelit, Postęp higieny i medycyny doświadczalnej</i> 2009, 63: 389-394
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Sands 2019	Sands B.E., Peyrin-Biroulet L., Loftus E. i in., <i>Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med 2019, 381: 1215-1226
Solberg 2009	Solberg I., Lygren I., Jahnsen J. i in., <i>Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study)</i> , Scandinavian Journal Of Gastroenterology Vol. 44 , Iss. 4,2009

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2018 r.	Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2019 r.	Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r.
Szczeklik 2012	Szczeklik A., <i>Choroby wewnętrzne 2012</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 928-934
Ustawa o refundacji	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
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Yamada 2005	Yamada T., Hasler W., Inadomi M. i in., <i>Handbook of Gastroenterology</i> , 2005
Wytyczne i rekomendacje	
ACG 2019	American College of Gastroenterology, <i>ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults</i> , Am J Gastroenterol 2019; 114: 384-413
AOTMiT RP 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 63/2019z dnia 2 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</i>
AOTMiT SRP 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2019z dnia 30 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacitinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”</i>
AOTMiT RP 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 47/2017 z dnia 28 lipca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol, w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”</i>
AOTMiT RP 2015a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 99/2015 z dnia 18 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2015</i>
AOTMiT RP 2015b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 100/2015 z dnia 23 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Inflectra (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2015</i>
AOTMiT RP 2015c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 80/2015 z dnia 8 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem, w ramach</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)”, 2015</i>
AOTMiT SRP 2015a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), kod EAN 5909991086305, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia, 2015</i>
AOTMiT SRP 2015b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Inflectra (infliksymab), kod EAN 5909991078881, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia, 2015</i>
AOTMiT SRP 2015c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2015 z dnia 5 października 2015 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab), kod EAN 5909990005055, we wskazaniu: leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K51), 2015</i>
AOTMiT RP 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 86/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”, 2012</i>
AOTMiT SRP 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 roku w sprawie zasadności finansowania leku Remicade (infliksymab) w ramach program lekowego “Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51), 2012</i>
BSG 2019	Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. i in., <i>British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults</i> , Gut 2019, 68: s1-s106
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Vedolizumab (Entyvio® – Takeda Canada Inc.), Indication: Ulcerative Colitis, 2015</i>
ECCO 2017	European Crohn’s and Colitis Organisation, Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., <i>Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management</i> , Journal of Crohn’s and Colitis, 2017, 1–24
ECCO 2018	European Crohn’s and Colitis Organisation, Doherty G., Katsanos K. H., Burisch J. i in., <i>European Crohn’s and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [‘Exit Strategies’] in Inflammatory Bowel Disease</i> , Journal of Crohn’s and Colitis, 2018: 17-31
FNCCG 2016	Peyrin-Biroulet L., Bouhnik Y, Roblin X. i in., <i>French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis</i> , http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.dld.2016.03.029 , To appear in: Digestive and Liver Disease, 2016
G-BA 2015	Wspólna Komisja Federalna (G-BA), <i>Uzasadnienie decyzji Wspólnej Komisji Federalnej w sprawie zmiany wytycznej dotyczącej produktów leczniczych (AM-RL): załącznik XII – decyzje o ocenie użyteczności produktów leczniczych zawierających nowe substancje czynne według § 35a SGB V (kodeks prawa socjalnego, księga V) – wedolizumab, 2015</i>
GRKK 2013	Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., <i>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</i> , Prz Gastroenterol 2013, 8 (1): 1-20
GRKK 2015	Eder M., Eder P., Bartnik W., Gonciarz M. i in., <i>New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease</i> , Prz Gastroenterol 2015, 10 (2): 57-60
GETECCU 2013	GETECCU, <i>The GETECCU clinical guideline for the treatment of ulcerative colitis: A guideline created using GRADE methodology, 2013</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
HAS 2015	56. Haute Autorite de Sante, <i>Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion, Entyvio® (vedolizumab), anti-α4β7 integrin</i> , 2015
HMMC 2015	Hertfordshire Medicines Management Committee, <i>NICE TAG 342 – Vedolizumab for treating moderate to severely active ulcerative colitis</i> , 2015
NCPE 2015	National Centre for Pharmacoeconomics, <i>Cost-effectiveness of vedolizumab (Entyvio®) for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) antagonist</i> , 2015
NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Ulcerative colitis: management, NICE clinical guideline 166</i> , 2013
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis, Technology appraisal guidance</i> , 2015
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Inducing remission in people with ulcerative colitis, NICE Pathways</i> , 2016
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Ulcerative colitis:management</i> , 2019
PBAC 2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <i>Public Summary Document – July 2014 PBAC Meeting, Vedolizumab, injection, 1 x 300 mg vial, Entyvio®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.</i>
PBAC 2015	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <i>Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting, Vedolizumab, 300 mg vial, Entyvio®, Takeda Pharmaceuticals Australia</i>
PMAPC 2015	Pan Mersey Area Prescribing Committee, <i>Prescribing Policy Statement Ref: Ps75 Final, VEDOLIZUMAB infusion (Entyvio®) for ulcerative colitis</i> , 2015
SBC 2015	Sociedade Brasileira de Coloproctologia, Teixeira F., Hosnec R., Sobrado C., <i>Management of ulcerative colitis: a clinical update</i> , J. Coloproctol. (Rio J.) 2015, 35 (4): 230–237
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium, <i>Vedolizumab 300 mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio®)</i> , SMC No. (1045/15), 2015
TORONTO 2015	Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group 2015, <i>Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus</i> , Gastroenterology 2015, 148: 1035–1058
WGO 2015	World Gastroenterology Organisation, <i>World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease</i> , sierpień 2015