



IGNORANTIA NOCET

Stelara[®] (ustekinumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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:
Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.

Warszawa, 17.11.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 30 września 2020 roku wskutek zmian w *Wykazie leków refundowanych* obowiązującym od 1 września 2020 roku, zgodnie z którym tofacytynib został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. W związku z powyższym w niniejszej analizie w wersji 1.0 aktualizacji ulega zestaw komparatorów, tj. tofacytynib opisywany jest jako pełnoprawny komparator dla wnioskowanej technologii. Pierwotnie analiza w wersji 0.9 została zakończona 8 maja 2020 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opis interwencji badanej; • Opracowywanie wytycznych i rekomendacji; • Opis komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opracowywanie wytycznych i rekomendacji; • Opis komparatorów.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	10
3. Problem zdrowotny – wrzodziejące zapalenie jelita grubego.....	11
3.1. Populacja docelowa	11
3.2. Definicja i klasyfikacja	11
3.3. Etiologia i patogenezę	12
3.4. Rozpoznawanie.....	14
3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej WZJG	15
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	24
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	24
3.5.2. Rokowanie i powikłania	25
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	27
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	28
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	31
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	31
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	48
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba kliniczna	49
4. Interwencja – ustekinumab	51

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania.....	55
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	55
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	59
5. Komparatory	67
5.1. Opis komparatorów	68
6. Efekty zdrowotne.....	72
7. Rodzaj i jakość dowodów	76
8. Kierunki analiz	77
8.1. Analiza kliniczna.....	77
8.2. Analiza ekonomiczna	79
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	79
9. Załączniki	81
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	81
10. Spis tabel	82
11. Bibliografia.....	83

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
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AGA	ang. <i>American Gastroenterological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologów
AI	ang. <i>Activity Index</i> – skala aktywności
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALP	fosfataza alkaliczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AOTMiT RP	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce Rekomendacja Prezesa
AOTMiT SRP	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce Stanowisko Rady Przejrzystości
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWSOZ	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
AZA	azatiopryna
BSG	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CAI	ang. <i>Clinical Activity Index</i> – skala aktywności klinicznej
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
CHMP	ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
CD4+T	limfocyty CD4+T
DAI	ang. <i>Disease Activity index</i> – skala aktywności choroby
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
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

Skrót	Rozwinięcie
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Wspólna Komisja Federalna
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
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GKS	glikokortykosteroidy
GRKK	Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> – wirusowe zapalenie wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
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
IG-IBD	ang. <i>The Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease</i> – włoska grupa ds. badań nad nieswoistymi zapaleniami jelit
IgG1	immunoglobulina G1
IgG2	immunoglobulina G2
IL-12	Interleukina-12
IL-23	Interleukina-23
INF	infliksymab
IZWOZ	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
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 cytotoxyczości
NKT	ang. <i>natural killers T cells</i> – komórki NKT
NRI	ang. <i>nutrion risk index</i> – żywieniowy wskaźnik ryzyka
NZJ	nieswoiste zapalenie jelit
OB	odczyn Biernackiego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
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
PMAPC	ang. <i>Pan Mersey Area Prescribing Committee</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
PMS	ang. <i>Partial Mayo Score</i> – częściowa skala Mayo
PSC	ang. <i>Primary Sclerosing Cholangitis</i> – Pierwotne Stwardniające Zapalenie Dróg Żółciowych
PTWOzNZJ	Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelit
PUCAI	ang. <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> – pediatryczna skala oceny aktywności choroby
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów
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
RTG	rentgenografia
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SBC	port. <i>Sociedade Brasileira de Coloproctologia</i> – brazylijskie stowarzyszenie koloproktologiczne
SCCAI	ang. <i>Simple Clinical Colitis Activity Index</i> – prosty kliniczny indeks aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
SGS	ang. <i>Simplified Geboes Score</i> – uproszczony indeks Geboesa
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TOF	tofacetynyb
TORONTO	ang. <i>Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group</i> – konsensus wypracowany przez kanadyjskie środowisko gastroenterologiczne
UCDAI	ang. <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> – skala aktywności WZJG
UCEIS	ang. <i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i> – endoskopowa skala nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
UST	ustekinumab
WED	wedolizumab
WGO	ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> – światowa organizacja gastroenterologiczna
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	<p>Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) kwalifikujący się do leczenia w ramach programu lekowego B.55. ((<i>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</i>)). Biorąc pod uwagę na różny status chorych względem uprzednio stosowanego leczenia, analiza będzie przeprowadzona w dwóch podgrupach chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu leczenia standardowego; • po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem z programu lekowego B.55 ((<i>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</i>))¹.
INTERWENCJA	<p>Ustekinumab (UST) w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które z wysoką swoistością wiąże się z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin IL-12 i IL-23 hamując ich bioaktywność przez zapobieganie wiązaniu białka p40 z receptorem IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23, ponieważ nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Nieprawidłowa regulacja IL-12 i IL-23 jest związana z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów, chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.</p>

¹ ta podgrupa chorych będzie dalej nazywana „po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem z PL”

<p>KOMPARATOR</p>	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wedolizumab (WED) w dawce zalecanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 2) infliksymab (INF) w dawce zalecanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 3) tofacytynib (TOF) w dawce zalecanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • stosowanie kortykosteroidów; • wynik w skali Mayo; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa. <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianego problemu zdrowotnego i jego przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty analizowanej jednostki chorobowej. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

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 Stelara® (UST, ustekinumab), stosowanego w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

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

- 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. Problem zdrowotny – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla ustekinumabu stanowić będą dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowanego programu lekowego. Mając na uwadze różny status chorych względem wcześniej stosowanych terapii w analizie zostaną uwzględnione następujące podgrupy chorych:

- po niepowodzeniu leczenia standardowego;
- po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem z PL.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest przewlekłą nieswoistą chorobą jelit charakteryzującą się występowaniem powierzchniowego stanu zapalnego błony śluzowej jelit, krwawień z odbytu, biegunki oraz bólu brzucha. Zasięg choroby obejmuje tylko okrężnicę, a stan zapalny ograniczony jest do błony śluzowej [Conrad 2014]. Typowy dla tej choroby przebieg obejmuje naprzemienne okresy jej nawrotów i remisji [Macken 2015].

W 2005 roku odbył się Światowy Kongres Gastroenterologiczny w Montrealu, podczas którego przedstawiona została klasyfikacja WZJG uwzględniająca zasięg zmian zapalnych w jelicie grubym na podstawie obrazu endoskopowego oraz maksymalnego zasięgu jaki osiągnęła choroba w czasie obserwacji chorego. W ramach tej klasyfikacji wyróżniono trzy podgrupy WZJG wg rozległości zmian chorobowych:

- wrzodziejące zapalenie prostnicy (E1) – rozległość choroby ograniczona do odbytnicy (tj. proksymalny zasięg stanu zapalnego nie przekracza zgięcia esiczo-odbytniczego);

- lewostronna/dystalna postać WZJG (E2) – zasięg choroby ograniczony do dalszego odcinka jelita grubego nieprzekraczającego zagięcia śledzionowego okrężnicy;
- rozległa postać WZJG/*pancolitis* (E3) – zmiany chorobowe sięgają proksymalnie poza zagięcie śledzionowe okrężnicy (mogą obejmować całe jelito grube lub dalszy odcinek jelita krętego) [Silverberg 2005, Glinkowski 2018].

Na ww. Kongresie przedstawiono również ogólną klasyfikację WZJG biorąc pod uwagę aktywność/nasilenie choroby. W ramach klasyfikacji montrealskiej wyróżniono cztery kategorie choroby:

- remisja kliniczna (S0) – brak objawów WZJG;
- WZJG o łagodnym nasileniu (S1) – rzut łagodny, ≤ 4 stolców na dobę (z krwią lub bez), brak ogólnych objawów ogólnoustrojowych, wartość OB prawidłowa;
- WZJG o umiarkowanym nasileniu (S2) – rzut umiarkowany, > 4 stolców dziennie, minimalnie nasilone objawy ogólnoustrojowe;
- WZJG o ciężkim nasileniu (S3) – rzut ciężki, ≥ 6 stolców z krwią na dobę, poza tym gorączka, tachykardia, anemia lub podwyższone OB. Należy rozróżnić przebieg piorunujący WZJG od ciężkiego rzutu choroby. W przypadku przebiegu piorunującego występują następujące objawy: ≥ 10 stolców na dobę, nieustające krwawienie, tkliwy brzuch, rozdęcie brzucha, konieczność wykonania transfuzji krwi, widoczne rozszerzenie okrężnicy na zdjęciach RTG jamy brzusznej [Silverberg 2005, Glinkowski 2018].

3.3. Etiologia i patogeneza

Częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit jest większa w krajach bardziej zurbanizowanych. To sugeruje, że czynniki środowiskowe mogą odgrywać kluczową rolę w wywoływaniu początku choroby. Występują dwa szczyty częstości występowania WZJG: główny szczyt przypadków zachorowania odnotowuje się wśród osób w wieku 15-30 lat, a następnie u osób w wieku 50-70 lat [Ordás 2012].

Czynniki genetyczne

Występowanie wśród członków rodziny osób chorych na nieswoiste choroby jelit w wywiadzie stanowi najważniejszy niezależny czynnik ryzyka. Ryzyko jest szczególnie wysokie u krewnych pierwszego stopnia: od 5,7 do 15,5% chorych na WZJG jest krewnym pierwszego

stopnia osoby, która również jest chora na WZJG. Mimo to, wymienione różnice w częstości występowania w poszczególnych populacjach zmniejszają się, co wskazuje na ważną rolę czynników środowiskowych w etiologii choroby. Współczynnik zgodności WZJG u bliźniąt monozygotycznych wynosi 6-13% [Ordás 2012].

Czynniki środowiskowe

W krajach rozwiniętych WZJG występuje częściej niż w krajach rozwijających się, a także częściej na terenach zurbanizowanych, niż wiejskich. Te zależności można częściowo wytłumaczyć zwiększonym dostępem do opieki zdrowotnej oraz lepiej prowadzoną dokumentację medyczną w krajach bardziej, niż mniej rozwiniętych. Poza tym, zwiększona higiena w państwach zindustrializowanych może zmniejszać ekspozycję na zakażenia jelitowe podczas dzieciństwa, tym samym ograniczając dojrzewanie układu odpornościowego błony śluzowej i przyczyniając się do nieodpowiedniej odpowiedzi układu immunologicznego, gdy taka ekspozycja wystąpi w późniejszym wieku [Ordás 2012].

Wśród czynników ochronnych wymienia się palenie papierosów oraz zabieg wycięcia wyrostka robaczkowego [Ordás 2012].

Czynniki infekcyjne

Istnieje dwukierunkowy związek pomiędzy zakażeniami jelitowymi i rozwojem nieswoistego zapalenia jelit. Uprzednio przebyte zakażenia mogą prowadzić do przewlekłej choroby u osób predysponowanych genetycznie. Z drugiej strony, współistniejąca nieswoista choroba zapalna jelit predysponuje chorych do występowania zakażeń jelitowych, w szczególności zakażenia *Clostridium difficile*. Liczba zakażeń wywołana tym patogenem w ostatniej dekadzie stale wzrasta. Co więcej, występowanie zakażeń *C. difficile* u chorych na WZJG jest związane ze znaczną śmiertelnością. U chorych z WZJG i infekcją wywołaną *C. difficile* istnieje czterokrotnie wyższe ryzyko zgonu niż u chorych z infekcją *C. difficile* bez współistniejącego WZJG [Ananthakrishnan 2013].

Patomechanizm

W błonie śluzowej jelit u chorych na WZJG równowaga homeostatyczna pomiędzy regulatorowymi i efektorowymi limfocytami T jest zaburzona. Sugeruje się, że WZJG jest związane z nietypową odpowiedzią limfocytów Th2, której mediatorem są nieklasyczne komórki NKT uwalniające interleukinę 5 i 13. Wskazuje się także na rolę interleukiny 7

odpowiadającą za różnicowanie i proliferację limfocytów T [Ordás 2012, Glinkowski 2018]. Interleukina 13 odgrywa szczególną rolę w patomechanizmie, ponieważ nasila aktywność cytotoksyczną wobec komórek nabłonka, włącznie z indukcją ich apoptozy oraz przebudową struktury białkowej ścisłych złączy [Ordás 2012]. Ścisłe złącza są rodzajem połączenia między komórkami nabłonka oraz stanowią najbardziej istotny element wpływający na przepuszczalność jelitową [Węgrzyn 2017].

3.4. Rozpoznawanie

W przypadku podejrzenia WZJG u chorego należy na początku wykonać posiew bakteriologiczny kału oraz badanie na obecność toksyn *Clostridium difficile* w celu wykluczenia infekcyjnej przyczyny objawów [Ungaro 2017, BSG 2019].

Badania endoskopowe

Endoskopia jelita grubego z wykonaniem biopsji jest jedynym sposobem pozwalającym na rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [Ungaro 2017]. Podczas pierwszej oceny endoskopowej do badania histopatologicznego należy pobrać co najmniej dwa wycinki z pięciu różnych lokalizacji jelita, w tym jelita krętego oraz odbytu [BSG 2019].

Typowo w badaniu endoskopowym obserwowane są: rumień, utrata prawidłowego rysunku naczyń, ziarnistość, uszkodzenia, kruchość, krwawienie i owrzodzenia błony śluzowej jelita [Ungaro 2017]. W endoskopowej ocenie aktywności choroby wyróżnia się:

- małą aktywność, gdy śluzówka jest zaczerwieniona i obrzęknięta, a siatka naczyń krwionośnych zatarta i słabo widoczna;
- średnią aktywność, gdy obserwuje się kruchość błony śluzowej, całkowity zanik rysunku naczyniowego, występuje krwawienie kontaktowe oraz nadżerki;
- dużą aktywność, gdy obserwuje się owrzodzenia, samoistne krwawienie, zwężone światło jelita grubego, pseudopolipy [Rydzewska 2019].

Badania histologiczne

Nie istnieje cecha histologiczna umożliwiająca specyficzne rozpoznanie WZJG, jednak jednocześnie występowanie komórek plazmatycznych w okolicy podstawy krypt (*basal plasmacytosis*), rozsianej atrofii krypt, nieregularnej powierzchni kosmków jelitowych oraz ścięnięcia błony śluzowej może sugerować diagnozę tego schorzenia [BSG 2019]. W fazie

remisji obserwuje się natomiast zmiany architektoniczne cew gruczołowych, ścieńczenie blaszki mięśniowej śluzówki oraz metaplazję komórek Panetha [Rydzewska 2019].

Badania laboratoryjne

Nie ma zaburzeń wyników badań laboratoryjnych charakterystycznych jedynie dla WZJG. W aktywnej fazie choroby stwierdzić można natomiast cechy stanu zapalnego (zwiększone stężenie CRP, wzrost OB, trombocytozę, leukocytozę), a w cięższym przebiegu choroby – niedokrwistość, zmniejszenie stężenia albumin w osoczu, zaburzenia elektrolitowe. U około 60% chorych obserwuje się obecność autoprzeciwciał przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów. W przypadku badania próbek kału obserwuje się zwiększone stężenie kalprotektyny [Rydzewska 2019].

Badania obrazowe

Podczas badania RTG jamy brzusznej w ciężkich rzutach choroby obserwuje się rozdęcie okrężnicy rozpoznawane, gdy średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej wynosi $\geq 5,5$ cm [Rydzewska 2019].

Kontrastowy wlew doodbytniczy ma ograniczone zastosowanie ze względu na dostępność badań endoskopowych. W przypadku wczesnej fazy choroby badanie to uwidacznia ziarnistość oraz płytkie owrzodzenie błony śluzowej, natomiast w późniejszym stadium mogą pojawić się pseudopolipy. W postaci przewlekłej następuje zanik haustracji oraz skrócenie jelita [Rydzewska 2019].

Badania takie jak tomografia komputerowa, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego lub ultrasonografia (USG) ujawniają przede wszystkim pogrubienie ściany jelita oraz zanik haustracji. Badanie USG umożliwia wykonanie oceny zasięgu zmian zapalnych bez konieczności przeprowadzania kolonoskopii [Rydzewska 2019].

3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej WZJG

Opracowano kilka wskaźników aktywności WZJG wykorzystywanych do klasyfikacji oraz prognozowania postępów choroby. Ponieważ w praktyce klinicznej aktywność choroby określa się zgodnie z nasileniem objawów jako postać łagodną, umiarkowaną lub ciężką, opracowano skale, których zadaniem jest ujednoczenie oraz ułatwienie prawidłowego ich sklasyfikowania. Można wyróżnić 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*);
- skala Powella-Tucka (zwana również skalą św. Marka);
- skala SCCAI (ang. *Simple Clinical Colitis Activity Index*);
- endoskopowa skala nasilenia WZJG (UCEIS, ang. *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*);
- klasyfikacja Barona będąca skalą endoskopową;
- indeks Geboesa (histologiczna ocena nasilenia WZJG);
- Klasyfikacja Montrealska Nasilenia WZJG (przedstawiona w rozdziale 3.2);
- skale oceniające stopień odżywienia (np. Żywieniowy Wskaźnik Ryzyka (NRI) [D'Haens 2007, Conrad 2014, Glinkowski 2018]).

W niniejszym rozdziale omówiono wybrane najczęściej stosowane skale.

Do najczęściej stosowanych klasyfikacji w praktyce klinicznej wykorzystuje się skalę Truelove'a i Wittsa. Zastosowanie tej skali jest tak rozpowszechnione, ponieważ zakłada ona ocenę parametrów, które rutynowo ocenia się u każdego chorego. Skala Truelove'a i Wittsa wyróżnia rzuty choroby o różnym nasileniu:

- **lekkim:** <4 stolców na dobę, sporadycznie występująca krew w stolcu, temperatura ciała <37,5°C, tętno <90/min, stężenie hemoglobiny >11,5 g/dl, wartość OB <20 mm/h, stężenie CRP w granicach normy;
- **umiarkowanym:** ≥4 krwistych stolców na dobę, temperatura ciała ≤37,8°C, tętno ≤90/min, stężenie hemoglobiny ≥10,5 g/dl, OB ≤30 mm/h, stężenie CRP ≤30 mg/l (rzut o umiarkowanym nasileniu jest stanem pomiędzy rzutem lekkim a ciężkim);
- **ciężkim:** ≥6 wypróżnień z domieszką krwi na dobę, temperatura ciała >37,8°C, częstotliwość rytmu serca >90/min, poziom hemoglobiny <10,5 g/dl, OB >30 mm/h, wartość CRP >30 mg/l [D'Haens 2007, Glinkowski 2018, Rydzewska 2019].

Remisja kliniczna w skali Truelove'a i Wittsa definiowana jest jako: 1 lub 2 stolce na dzień bez domieszki krwi, brak gorączki, brak tachykardii, poziom hemoglobiny w normie lub

„powracający w kierunku normy”, wartość OB w normie lub „powracająca w kierunku normy”, a także wzrost masy ciała. U chorego stwierdza się remisję choroby, jeśli spełni wszystkie wymienione kryteria [D’Haens 2007].

Inną skalą służącą do oceny choroby jest skala opracowana przez Powella i Tucka, która również jest stosowana w celu dokonania oceny aktywności WZJG. Według tej skali ocenianych jest 10 czynników, a także wygląd błony śluzowej w kolonoskopii [Glinkowski 2018]. Skala została zaprezentowana w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Skala Powella i Tucka (św. Marka)

Zmienna	Skala Powella i Tucka			
	0	1	2	3
Samopoczucie	Prawidłowe	Ograniczone, ale zachowana zdolność kontynuowania aktywności życiowych	Ograniczenie aktywności życiowych z powodu choroby	Niezdolność do wykonywania pracy
Bóle brzucha	Brak	Występujące w związku z wypróżnieniami	Przewlekłe	-
Częstość wypróżnień/24 h	<3	3-6	>6	-
Konsystencja stolca	Uformowany	Średnio uformowany	Płynny	-
Anoreksja	Brak	Obecna	-	-
Nudności i wymioty	Brak	Obecne	-	-
Krwawienie	Brak oznak	Śladowa ilość	Większa ilość	-
Tkliwość brzucha	Brak	Łagodna	Wyraźna	Reakcja otrzewnowa
Objawy pozajelitowe (dotyczące oczu, stawów, jamy ustnej lub skóry)	Brak	Łagodne w jednej lokalizacji	Łagodne lub ciężkie w ≥2 lokalizacjach	-
Temperatura	<37,1°C	37,1-38°C	>38°C	-
Wygląd w kolonoskopii	Zmiany niekrwotoczne	Krwawienie kontaktowe, ale bez krwawień samoistnych	Krwawienia samoistne	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie *D’Haens 2007* i *Glinkowski 2018* [D’Haens 2007, Glinkowski 2018]

W oparciu o klasyfikację Powella-Tucka, Schroeder wraz ze współpracownikami opracowali klasyfikację znaną jako skala Schroedera lub skala Mayo. W ramach tej skali oceniane są cztery parametry: częstość wypróżnień, krwawienie z odbytnicy, ocena w giętkiej proktosigmoidoskopii oraz ocena ogólna dokonywana przez lekarza (PGA, ang. *Physician’s Global Assessment*) [Glinkowski 2018]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Skala Schroedera (skala Mayo)

Parametr	Punktacja			
	0	1	2	3
Częstość wypróżnień/24 h	Normalna dla danego chorego	1 do 2 wypróżnień więcej niż normalnie	3 do 4 więcej niż normalnie	≥5 więcej niż normalnie
Krew w stolcu	Brak	Ślady krwi obserwowane rzadziej niż w połowie liczby wypróżnień	Obecna krew w większości wypróżnień	Krwiste stolce
Ocena w giętkiej proktosigmoidoskopii	Norma	Łagodne zmiany (zacerwienie, zatarty zarys siatki naczyniowej, niewielka kruchość błony śluzowej)	Umiarkowane zmiany (znaczny rumień, niewidoczny zarys siatki naczyniowej, bardzo krucha śluzówka, nadżerki)	Silnie nasilone zmiany (samoistne krwawienia, owrzodzenie)
Ogólna ocena lekarza	Prawidłowa, bez objawów zapalenia (punktacja dla powyżej wymienionych parametrów wynosi 0)	Łagodna choroba (punktacja dla ww. parametrów przyjmuje wartość 0 lub 1)	Umiarkowana choroba (punktacja dla powyższych parametrów przyjmuje wartość 1 lub 2)	Ciężka (punktacja dla ww. parametrów przyjmuje wartość 2 lub 3), chory wymaga terapii GKS, chory wymaga hospitalizacji

0 pkt – remisja;

3-5 pkt – łagodna postać choroby

6-10 pkt – umiarkowana postać choroby

11-12 pkt (lub w opisie >10 pkt) – WZJG o ciężkim nasileniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Glinkowski 2018* i *CADTH 2016* [Glinkowski 2018, CADTH 2016]

W 2007 roku podjęto próbę zaktualizowania tej skali oceny WZJG, w wyniku czego powstała zmodyfikowana skala Mayo [Glinkowski 2018].

Tabela 3.
Zmodyfikowana skala Mayo

Parametr	Punktacja			
	0	1	2	3
Częstość wypróżnień	Prawidłowa	1 do 2 wypróżnień więcej niż normalnie dla danego chorego	3 do 4 więcej niż normalnie	≥5 więcej niż normalnie
Krwawienie z odbytnicy	Brak	Ślady krwi w mniej niż połowie liczby wypróżnień	Obecna krew w większości wypróżnień	Głównie stolce z domieszką krwi

Parametr	Punktacja			
	0	1	2	3
Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita grubego	Prawidłowa	Niewielkie zatarcie siatki naczyniowej i krucha błona śluzowa	Brak siatki naczyniowej, znaczna kruchość śluzówki, nadżerki	Samoistne krwawienie, owrzodzenia
Ogólna ocena lekarza*	Norma	Objawy o łagodnym nasileniu	Objawy o umiarkowanym nasileniu	Objawy o ciężkim nasileniu

*ocena subiektywna – głównie obecność bólu brzucha, ogólne samopoczucie, wynik badania przedmiotowego

0 pkt – remisja;

1-4 pkt – łagodna postać choroby

5-8 pkt – umiarkowana postać choroby

9-12 pkt – WZJG o ciężkim nasileniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Glinkowski 2018* [Glinkowski 2018]

Opracowano również kliniczną skalę Mayo inaczej zwaną częściową skalą Mayo (PMS, ang. *Partial Mayo Score*) wykorzystującą trzy nieinwazyjne elementy pełnej skali (częstość wypróżnień, krwawienie z odbytnicy i ogólną ocenę lekarza, z których każdemu przypisany jest wynik od 0 do 3 zgodnie z oceną kliniczną). W przypadku tej skali, która nie uwzględnia oceny endoskopowej, zakres punktacji pomniejszony jest o 3 punkty w porównaniu z pełną skalą Mayo. Wynik uproszczonej skali Mayo koresponduje z wynikiem pełnej skali Mayo w identyfikowaniu odpowiedzi klinicznej postrzeganej przez chorych [Lewis 2008, Dhanda 2012].

Według włoskiej grupy ds. badań nad nieswoistymi zapaleniami jelit (IG-IBD, ang. *The Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease*) zakres punktowy określający stopień nasilenia WZJG w częściowej skali Mayo prezentuje się następująco:

- remisja choroby: <2 pkt;
- postać łagodna: 2-4 pkt;
- postać umiarkowana: 5-7 pkt;
- postać ciężka: >7 pkt [IG-IBD].

Skala Mayo jest w Polsce najczęściej stosowana do określenia aktywności WZJG, także podczas kwalifikacji chorych do programu lekowego B.55. ((Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)).

W 1998 roku Walmsley wraz ze współpracownikami opracował skalę SCCAI służącą do oceny aktywności WZJG. Zakres skali wynosi od 0 do 19 pkt [D'Haens 2007]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę skali.

Tabela 4.
Skala SCCAI

Zmienna	Punktacja				
	0	1	2	3	4
Częstość wypróżnień w trakcie dnia	1-3	4-6	7-9	>9	-
Częstość wypróżnień w nocy	-	1-3	4-6	-	-
Pilność wypróżnienia	-	Potrzeba szybkiego wypróżnienia	Potrzeba natychmiastowego o wypróżnienia	Nietrzymanie stolca	-
Krew w stolcu	-	Śladowa ilość	Obserwowana sporadycznie	Przeważnie widoczna	-
Ogólne samopoczucie	Bardzo dobre	Nieco poniżej normy	Złe	Bardzo złe	Okropne
Zapalenie stawów, piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty, zapalenie błony naczyniowej oka	-	1 punkt za każdą z manifestacji choroby	-	-	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie *D'Haens 2007* [D'Haens 2007]

Skala Sutherlanda, inaczej nazywana skalą aktywności WZJG (UCDAI) zakłada ocenę wyglądu błony śluzowej z zastosowaniem określeń: normalna, łagodnie krucha, umiarkowanie krucha, wysięk lub samoistne krwawienie. Autorzy skali postulowali, że wygląd błony śluzowej jelita w przeprowadzonym przez nich badaniu korelował z aktywnością choroby [Lee 2019]. Cztery parametry (częstość wypróżnień, krwawienie z odbytnicy, wygląd błony śluzowej, ocena kliniczna stanu chorego dokonywana przez lekarza) oceniane są w zakresie od 0 (stan prawidłowy) do 3 (zmiany o największym stopniu nasilenia). Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 12 pkt [D'Haens 2007]. Za poprawę uważa się zmniejszenie wyniku o 3 pkt lub ogólną liczbę punktów mniejszą niż 3 pkt [Zagórowicz 2011].

Tabela 5.
Skala Sutherlanda (UCDAI)

Zmienna	Skala Sutherlanda			
	0	1	2	3
Częstość wypróżnień	Prawidłowa	1-2/dobę	3-4/dobę	>4/dobę
Krwawienie z odbytu	Brak	Ślady krwi	Wyraźne	W większości krew
Błona śluzowa jelita	Prawidłowa	Łagodnie krucha (zwiększona krwawliwość)	Umiarkowanie krucha (umiarkowana krwawliwość)	Wysięk zapalny, samoistne krwawienie
Ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza	Prawidłowa	Mała aktywność	Umiarkowana aktywność	Duża aktywność

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zagórowicz 2011 [Zagórowicz 2011]

W 1988 r. Rachmilewitz zaproponował skalę do pomiaru aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, znaną także jako skala aktywności klinicznej (CAI). W ramach tej skali ocenie poddawanych jest siedem zmiennych: liczba stolców/tydzień, obecność krwi w stolcu, ogólny stan chorego, występowanie bólu brzucha, ocena temperatury ciała, objawy pozajelitowe oraz badania laboratoryjne [Glinkowski 2018, Lee 2019]. Skala została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Skala aktywności klinicznej WZJG wg Rachmilewiza (CAI)

Objawy	Punktacja
Liczba stolców w tygodniu	
<18	0
18-35	1
36-60	2
>60	3
Krew w stolcu	
Brak	0
Mała ilość, <30% stolców z domieszką krwi	2
Duża ilość, >30% stolców z domieszką krwi	4
Ogólna ocena stanu chorego	
Dobra	0
Średnia	1
Zła	2
Bardzo zła	3
Bóle brzucha	

Objawy	Punktacja
Nieobecne	0
Łagodne	1
Umiarkowane	2
Silne	3
Podwyższona temperatura	
37-38°C	0
>38°C	3
Objawy pozajelitowe	
Zapalenie tęczy	3
Rumień guzowaty	3
Zapalenie stawów	3
Badania laboratoryjne	
OB >50 mm/h	1
OB >100 mm/h	2
Hemoglobina <10 g/dl	4

Zródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2018 [Glinkowski 2018]

Do oceny histologicznego wygojenia błony śluzowej wykorzystuje się indeks Geboesa, którego wynik mieści się w zakresie od 0 do 5,4, przy czym wyższy wynik wskazuje na stan zapalny o cięższym nasileniu w obrazie histologicznym. Indeks ten został opracowany przez Geboes w 2000 roku i składa się z 6 stopni 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 zwalidowany i zweryfikowany pod względem odtwarzalności. Jest również najczęściej stosowanym indeksem oceny histologicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, jednak jednocześnie jest dość skomplikowany. W 2017 roku opracowano uproszczony indeks Geboesa (SGS, ang. *Simplified Geboes Score*) w oparciu o jego pierwotną wersję [Geboes 2000, D'Haens 2007, Jauregui-Amezaga 2017]. Oryginalną wersję indeksu Geboesa przedstawiono poniżej.

Tabela 7.
Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG

Stopień	Indeks
Stopień 0	Zmiany strukturalne (architektoniczne)
0.0	Bez odchyień
0.1	Łagodne odchylenia

Stopień	Indeks
0.2	Łagodne lub umiarkowane rozproszone lub wielogniskowe odchylenia
0.3	Poważne rozproszone lub wielogniskowe odchylenia
Stopień 1	Przewlekły naciek zapalny
1.0	Brak
1.1	Łagodny, ale wyraźny naciek
1.2	Umiarkowany naciek
1.3	Wyraźny naciek
Stopień 2	Eozynofile i neutrofile w blaszce właściwej
2A	Eozynofile
2A.0	Brak zwiększonej liczby eozynofili
2A.1	Łagodne, ale wyraźne zwiększenie liczby eozynofili
2A.2	Umiarkowane zwiększenie liczby eozynofili
2A.3	Wyraźnie zwiększona liczba eozynofili
2B	Neutrofile
2B.0	Brak
2B.1	Łagodne, ale wyraźne zwiększenie liczby neutrofilii
2B.2	Umiarkowane zwiększenie
2B.3	Wyraźnie zwiększona liczba
Stopień 3	Neutrofile w nabłonku
3.0	Nieobecne
3.1	Zajętych <5% krypt jelitowych
3.2	Zajętych <50% krypt jelitowych
3.3	Zajętych >50% krypt jelitowych
Stopień 4	Zniszczenie krypt
4.0	Brak
4.1	Prawdopodobne – miejscowe zwiększenie liczby neutrofilii w częściach krypt
4.2	Prawdopodobne – wyraźne osłabienie
4.3	Jednoznaczne zniszczenie krypt jelitowych
Stopień 5	Nadżerki lub owrzodzenia
5.0	Brak nadżerek, owrzodzenia lub ziarniny
5.1	Gojący się nabłonek + przylegający stan zapalny
5.2	Prawdopodobnie nadżerka – ogniskowo obdarta
5.3	Jednoznaczna nadżerka
5.4	Owrzodzenie lub ziarnina

Źródło: opracowanie własne na podstawie Geboes 2000 [Geboes 2000]

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego to przewlekła choroba atakująca błonę śluzową jelit, która manifestuje się najczęściej wypróżnieniami z domieszką krwi oraz biegunką. Obraz kliniczny może różnić się w zależności od rozległości zmian chorobowych. Chorzy z zapaleniem odbytnicy mogą cierpieć głównie z powodu nagłego i bolesnego parcia na stolec (uczucie niepełnego wypróżnienia), podczas gdy w przebiegu *pancolitis* przeważać mogą krwiste biegunki oraz bóle brzucha. Badanie fizykalne może ujawnić objawy anemii, tkliwość brzucha, a badanie *per rectum* – krwawienia. Rozstrzeń i wzdęcie brzucha może wskazywać na rozszerzenie światła jelita i wymagać natychmiastowej oceny radiologicznej. U chorych na WZJG może występować szczelina odbytu lub brodawki miękkie skóry na skutek podrażnienia przez biegunkę, jednakże obecność przetok odbytniczych i okołodbytniczych powinno wzbudzić podejrzenie występowania choroby Leśniowskiego-Crohna [Ungaro 2017]. Podsumowując, wśród najczęściej występujących początkowych objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ze strony układu pokarmowego wymienia się:

- biegunkę – dotyczy 80-90% chorych;
- krwawienie – dotyczy 80-100% chorych;
- bóle brzucha – dotyczą 40-80% chorych [Zagórowicz 2011].

Objawy pozajelitowe występują u około 1/3 chorych na WZJG i u do 1/4 chorych mogą manifestować się przed właściwym rozpoznaniem nieswoistej choroby zapalnej jelit [Ungaro 2017]. Początkowe objawy pozajelitowe WZJG obejmują:

- utratę masy ciała – dotyczy 20-40% chorych;
- gorączkę – występuje u 10-20% chorych;
- niedokrwistość – dotyczy 20-60% chorych;
- bóle stawów – częstość występowania wynosi 10-30% [Zagórowicz 2011].

Na WZJG zapadają głównie osoby młode, bez wyraźnej przewagi częstości występowania u którejkolwiek z płci. Szczyt zachorowalności przypada na 20-40 r.ż. [Zagórowicz 2011]. Choroba charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji i nawrotów. W chwili

rozpoznania u większości chorych występuje WZJG o nasileniu objawów łagodnym do umiarkowanego, a u <10% występuje ciężka postać choroby. W jednym z badań przekrojowych, w którym udział wzięło 1161 badanych, 50% chorych pozostawało w stanie remisji klinicznej lub miało łagodne objawy przez 10 lat okresu obserwacji, u ok. 57% chorych choroba miała charakter przewlekły i sporadyczny, a u 18% chorych była przewlekła i nieprzerwanie aktywna. Krótki okres (2 lata) od rozpoznania do pierwszego zaostrzenia choroby, obecność gorączki lub chudnięcie w momencie diagnozy, a także aktywny status choroby w roku poprzedzającym rozpoznanie może być czynnikiem zwiększającym ryzyko późniejszych nawrotów [Ordás 2012].

Rozległość zmian chorobowych zmienia się w czasie. W momencie rozpoznania u 30-50% chorych schorzenie ograniczone jest do odbytnicy lub esicy, u 20-30% występuje postać lewostronna, a u ok. 20% chorych schorzenie zajmuje całe jelito grube (*pancolitis*). U 25-50% chorych z dystalną postacią WZJG choroba będzie postępować w czasie i obejmować coraz dalsze odcinki jelita [Ordás 2012]. Na przebieg choroby wydaje się mieć wpływ wiek, w którym dokonano rozpoznania – u chorych, u których choroba rozpoczęła się po 60 r.ż. odnotowuje się łagodniejsze nasilenie objawów WZJG w porównaniu z młodszymi pacjentami [Ungaro 2017].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ma charakter przewlekły i polega na zapobieganiu rzutom choroby oraz na łagodzeniu przebiegu zaostrzeń. Całkowite wyleczenie jest prawdopodobnie niemożliwe [Mokrowiecka 2014].

Wiadomym jest, że anatomiczny zasięg występowania zapalenia błony śluzowej jelit jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na przebieg choroby. Ponadto rozległość zmian chorobowych jest istotnym czynnikiem predykcyjnym konieczności wykonania kolektomii (u chorych z rozległym zapaleniem występuje 3,5-4 razy większe ryzyko konieczności przeprowadzenia tego zabiegu niż u chorych z zapaleniem prostnicy) oraz raka jelita grubego. Częstość przeprowadzania kolektomii w czasie 10 lat od rozpoznania choroby wynosi 20-30%, a u osób chorujących długo z rozległymi zmianami wskaźnik ten wzrasta do 40%. Najczęściej kolektomię przeprowadza się w czasie pierwszych dwóch lat od początku choroby i u chorych z zajęciem całej okrężnicy (*pancolitis*) [Ordás 2012].

Ogólne ryzyko względne wystąpienia raka jelita grubego u chorych na WZJG nie jest znacząco wyższe w porównaniu z resztą populacji, mimo to większe ryzyko jego wystąpienia obserwuje się wśród chorych ze współistniejącym pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, zajęciem przez zmiany chorobowe znacznej części jelita, długim czasem trwania choroby oraz u chorych w wieku >60 lat w chwili diagnozy [Monstad 2014].

Pomimo często występujących manifestacji choroby o ciężkim nasileniu wśród chorych na WZJG nie odnotowuje się większej śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną [Ordás 2012].

Do najczęstszych miejscowych powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną występującą u ok. 13% chorych. Przyczyną tego powikłania jest ciężkie uszkodzenie śluzówki jelita – może rozwinąć się już podczas pierwszego rzutu WZJG. Powikłaniem raportowanym u 3-4% chorych jest toksyczne (ostre) rozdęcie okrężnicy – jest ono groźne i potencjalnie śmiertelne. Do innych powikłań jelitowych należą: wolna perforacja okrężnicy, masywny krwotok z jelita grubego, zwężenie jelita grubego, zmiany w okolicy odbytu. Najpoważniejszym, odległym powikłaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest rak tego narządu [Zagórowicz 2011].

U wielu chorych na WZJG występują objawy ze strony innych układów niż pokarmowy. Wśród powikłań pozajelitowych wyróżnia się te, które występują głównie podczas rzutów choroby (rumień guzowaty, zapalenie dużych stawów, zapalenie tęczówki) oraz choroby współistniejące, które przebiegają niezależnie od zapalenia jelita grubego (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych). Manifestacje układowe dotyczą m.in. narządu wzroku (zapalenie spojówek, tęczówki, błony naczyniowej), skóry (rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry), wątroby i dróg żółciowych (niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych) czy układu kostnego (np. osteopenia i osteoporoza) [Zagórowicz 2011].

Na dalsze rokowania chorych wpływ ma również czas stosowania terapii. Chorzy leczeni niewystarczająco długo narażeni są na szybkie zaostrzenie choroby, a ponowne rozpoczęcie tej samej terapii nie zawsze wiąże się z ponownym osiągnięciem poprawy stanu chorego [ECCO 2018].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie WZJG polega na przeprowadzaniu rutynowych badań laboratoryjnych, tj. morfologia krwi, OB, CRP, stężenie elektrolitów i frakcji białkowych. Należy również oznaczać okresowo aktywność ALP, GGT, a także stężenie bilirubiny we krwi w celu wykrywania powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych. Ponadto po 6-8 latach trwania choroby należy wykonać pierwszą kolonoskopię – badanie należy wykonać w stanie remisji [Jauregui-Amezaga 2016, Rydzewska 2019].

Ponieważ jednoczesna obecność pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych zwiększa ryzyko raka jelita grubego (skumulowane ryzyko wynosi 25% po 10 latach trwania choroby), wskazane jest, aby ci chorzy byli poddawani kolonoskopii kontrolnej co roku od momentu rozpoznania, niezależnie od aktywności choroby lub jej zakresu. Profil ryzyka wystąpienia nowotworu jelita grubego należy ustalić podczas pierwszej kolonoskopii, w zależności od stopnia choroby, nasilenia endoskopowego i/lub obrazu histologicznego, obecności zwężeń lub pseudopolipów okrężnicy oraz wywiadu rodzinnego w kierunku raka jelita grubego. Indywidualny profil oceny ryzyka będzie decydował o monitorowaniu postępów choroby:

- chorzy z grupy wysokiego ryzyka- zwężenie lub dysplazja wykryta w ciągu ostatnich pięciu lat (dysplazja dużego lub małego stopnia), rozległe zapalenie okrężnicy z czynnym stanem zapalnym o ciężkim nasileniu związane z PSC lub historia raka jelita grubego w rodzinie (krewni pierwszego stopnia w wieku poniżej 50 lat) – kolonoskopia kontrolna za 1 rok;
- chorzy z grupy o średnim ryzyku- rozległe zapalenie jelita grubego z łagodnym lub umiarkowanym aktywnym stanem zapalnym, polipami pozapalnymi lub historią raka jelita grubego w rodzinie pierwszego stopnia w wieku 50 lat i starszych – kolejna kolonoskopia po upływie 2-3 lat;
- chorzy z grupy niskiego ryzyka- nieuwzględnieni w poprzednich grupach – kolonoskopia po upływie 5 lat [Jauregui-Amezaga 2016].

W przypadku zapalenia ograniczonego do odbytnicy nie ma potrzeby wykonywania kolonoskopii jako badania kontrolnego [Jauregui-Amezaga 2016, Rydzewska 2019].

Dysplazja i zmiany nowotworowe we WZJG często mogą być niepolipowate, płaskie, niewyraźne lub wielogniskowe, dlatego powszechnym podejściem jest wykonanie czterech

losowych wycinków co 10 cm w jelicie grubym, aby zwiększyć możliwość wykrycia nowotworu. Dodatkowo należy pobrać biopsję z miejsc podejrzanych (takich jak zwężenia, zmiany wypukłe inne niż polipy zapalne). Zalecana jest również chromoendoskopia z wykorzystaniem błękitu metylenowego lub karminu indygo i wykonywanie ukierunkowanych biopsji (w chromoendoskopii można ograniczyć pobieranie wycinków do miejsc podejrzanych) [Ungaro 2017, Rydzewska 2019].

Punkty końcowe istotne klinicznie 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:

- odpowiedź kliniczna;
- remisja kliniczna;
- stosowanie kortykosteroidów;
- wygojenie błony śluzowej;
- parametry laboratoryjne;
- wyniki badań endoskopowych i histologicznych;
- profil bezpieczeństwa.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Najwięcej przypadków wrzodziejącego zapalenia jelita grubego odnotowuje się w Europie Północnej, Kanadzie, Australii, Stanach Zjednoczonych oraz Wielkiej Brytanii. Chorobowość w tych krajach w populacji osób rasy białej wynosi 80-120 przypadków/100 000 mieszkańców. Zapadalność z kolei wynosi 7–15 nowych przypadków na 100 000 mieszkańców/rok. Najmniej chorych jest w Ameryce Południowej, Azji i Japonii. W tych regionach według szacunków chorobowość i zapadalność są ok. 10 razy niższe niż w Europie i Ameryce Północnej [Stanisławska 2015].

Stosunkowo najmniejszą zapadalność obserwuje się w Europie Wschodniej, jednakże ma ona tendencję wzrostową. Największą częstość występowania WZJG odnotowano w Norwegii: 505 os./100 000 mieszkańców. Częstość występowania nieswoistych chorób zapalnych jelit w krajach Europy wschodniej jest słabiej poznana. Chorwackie badanie przeprowadzone w latach 1980-1989 wykazało zapadalność na WZJG rzędu 1,5/100 000 osób/rok, natomiast

chorobowość na poziomie 21,4/100 000 osób. W 2001 r. na Węgrzech częstość występowania WZJG wynosiła 142,6/100 000 mieszkańców [Rydzewska 2016, Zagórowicz 2013].

Nie udało się odnaleźć dokładnych danych dotyczących zapadalności na WZJG dla polskiej populacji, jednak zakładając, że nie różni się ona od średniej europejskiej, rocznie w Polsce rozpoznawanych powinno być około 700 nowych przypadków WZJG, natomiast liczba chorych cierpiących na NZJ powinna przekraczać znacznie 50 000 osób (w tym 10-15 tys. chorych na ChLC oraz 35-40 tys. chorych na WZJG) [PTWOzNZJ, IZWOZ 2017]. Poważnym utrudnieniem w dokonaniu oceny sytuacji epidemiologicznej w Polsce jest brak aktualnych oraz wiarygodnych badań. Przykładowo na Dolnym Śląsku rocznie odnotowuje się średnio 840 hospitalizacji z powodu WZJG [Stanisławska 2015].

Według informacji zawartych na stronie Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego o umiarkowanym nasileniu dotyczy około 30% chorych, natomiast ciężka postać choroby – około 10% chorych [PTWOzNZJ]. Według danych NFZ przedstawionych w *Analizie weryfikacyjnej* dotyczącej wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz® w 2018 r. ogólna liczba chorych ≥ 18 r.ż. na WZJG w Polsce wynosiła 66 135 osób [Analiza weryfikacyjna Xeljanz®].

Biorąc pod uwagę informacje zawarte w okresowym sprawozdaniu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w 2018 roku w ramach Programu lekowego B.55 łącznie wedolizumabem leczonych było 142 dorosłych chorych, a infliksymabem 618 chorych. W roku 2019 liczba ta wynosiła 539 oraz 595 chorych odpowiednio dla wedolizumabu i infliksymabu [Sprawozdanie z działalności NFZ]. Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w *Analizie weryfikacyjnej* dla produktu leczniczego Xeljanz® w 2018 roku w programie lekowym było leczonych 623 dorosłych chorych oraz 75 dzieci [Analiza weryfikacyjna Xeljanz®].

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

Obciążenie chorobą

Badanie ankietowe z udziałem chorych na nieswoiste zapalenia jelit wykazało, że część chorych miała trudności z podejmowaniem pracy zawodowej/aktywności szkolnej lub była zmuszona zrezygnować z aktywności społecznej, zawodowej lub innego ważnego elementu życia z powodu choroby (takich jak życie towarzyskie, studia, wyjazdy, zajęcia fizyczne). Inne wskazywane przez respondentów wyzwania to m.in.: ograniczenie diety, brak dostatecznych

informacji na temat choroby, hospitalizacje, akceptacja choroby przez innych, dyskomfort, problemy psychiczne, nierozpoznanie przyczyn choroby oraz brak efektów stosowanych terapii [Rydzewska 2016].

Najgorsze wspomnienia związane z chorobą dotyczyły:

- bólu brzucha (dla 25% chorych było to najgorsze wspomnienie);
- trudności z wypróżnieniem się;
- biegunek;
- wymiotów;
- sytuacji, w których chorzy nie zdążyli lub nie mieli dostępu do toalety;
- ciągle wizyty w toalecie oraz uwagi innych osób na ten temat [Rydzewska 2016].

Do innych trudnych wspomnień związanych z chorobą chorzy zaliczyli:

- utratę masy ciała;
- nawroty choroby;
- brak odpowiedniej opieki medycznej po wyjściu ze szpitala pomimo złego stanu zdrowia;
- dyskomfort, złe samopoczucie;
- depresję, nieporadność oraz stres [Rydzewska 2016].

Osobom cierpiącym na wrzodziejące zapalenie jelita grubego nieustannie towarzyszą obawy dotyczące nawrotu choroby, stomii czy konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, jak również bólu, niepełnosprawności, braku dostępu do leków, perspektywy dalszego leczenia, trudności z zajęciem w ciąży, nowotworu oraz śmierci [Rydzewska 2016]. Podobne trudności opisywali chorzy biorący udział w badaniu *Newton 2019*, w którym uczestniczyło 35 chorych. Wszyscy uczestnicy zgłaszali ból brzucha/żołądka; innymi powtarzającymi się nieprzyjemnymi objawami były częste wypróżnienia, biegunka, krew w kale, nagła potrzeba wypróżnienia, skurcze żołądka oraz uczucie wzdęcia/gazy (objawy te dotyczyły $\geq 75\%$ uczestników). Objawy związane ze WZJG wywierały znaczący emocjonalny oraz psychologiczny wpływ na dorosłych chorych uczestniczących w badaniu – 90% z nich przyznało się do poczucia wstydu, u 81% chorych raportowano zamartwianie się, niepokój lub strach, a 76% chorych zgłosiło obniżenie nastroju lub depresję związaną z chorobą. Wymieniane były również gniew, frustracja, drażliwość i niska samoocena [Newton 2019].

Nieswoiste choroby zapalne jelit stanowią znaczne obciążenie zarówno dla chorych, jak i całego społeczeństwa. Na podstawie przeprowadzonej w 2016 roku oceny utraty produktywności wynikającej z WZJG u dorosłych chorych w polskiej populacji (oceniano odpowiedzi 225 chorych z WZJG, w tym 25% chorych w stanie remisji), ustalono, że:

- 73,8% chorych pracowało w okresie objętym badaniem;
- wśród pracujących chorych średnia liczba godzin pracy opuszczonych rocznie z powodu WZJG wyniosła 210,96 (istniała istotna zależność pomiędzy liczbą opuszczonych godzin pracy a nasileniem objawów choroby);
- wydajność chorych w pracy była obniżona przez objawy WZJG średnio o 19,6% (wydajność również zależała od nasilenia objawów choroby);
- całkowita utrata produktywności w pracy w przypadku WZJG wyniosła 26,2%;
- WZJG generuje koszt utraty produktywności wynoszący 17 585 zł na pracującego chorego [Rydzewska 2016].

Skuteczna indukcja i utrzymanie remisji u wszystkich chorych mogłaby obniżyć koszty wynikające z utraty produktywności chorych co najmniej o 60% wśród pracujących chorych z WZJG [Rydzewska 2016].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego B.55. (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*).

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Przeanalizowano również sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 13 dokumentów (AGA 2020, ACG 2019, BSG 2019, NICE 2019, ECCO 2017, FNCCG 2016, NICE 2016, GRKK 2015, SBC 2015, TORONTO 2015, WGO 2015, GETECCU 2013)² opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty opracowane przez polskich ekspertów (GRKK 2015, GRKK 2013). Poszukiwano wytycznych nie starszych niż opublikowane w 2013 roku. Odnalezione dokumenty opisują standardy leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wśród nich zidentyfikowano dwa (AGA 2020, BSG 2019) najbardziej aktualne dokumenty uwzględniające postępy farmakoterapii, w których znajdują się informacje dotyczące ustekinumabu. Pozostałe, starsze dokumenty zweryfikowano pod kątem zgodności merytorycznej z wytycznymi Amerykańskiego Stowarzyszenia Gastroenterologicznego z 2020 roku oraz Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego w 2019 roku. Należy podkreślić, że **ustekinumab stanowi nową opcję terapeutyczną w analizowanym wskazaniu** – 25 lipca 2019 roku Komitet CHMP działający przy Europejskiej Agencji Oceny Leków (EMA) wydał pozytywną rekomendację odnośnie rozszerzenia zakresu wskazań rejestracyjnych dla produktu leczniczego Stelara® o leczenie dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, po niepowodzeniu lub w przypadku przeciwwskazań do zastosowania terapii konwencjonalnej lub biologicznej. W związku z powyższym **starsze dokumenty nie zawierają żadnych informacji odnoszących się do ustekinumabu** w analizowanej populacji chorych. Nie zidentyfikowano różnic w zapisach odnośnie większości leków stosowanych w omawianej populacji³, wobec tego w celu zachowania przejrzystości zaleceń szczegółowy opis wytycznych ograniczono wyłącznie do dokumentu AGA 2020 oraz BSG 2019.

² AGA (ang. *American Gastroenterological Association*) – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; BSG (ang. *British Society of Gastroenterology*) – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; ACG (ang. *American College of Gastroenterology*) – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; ECCO (ang. *European Crohn's and Colitis Organisation*) – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego; FNCCG (ang. *French national consensus clinical guidelines or the management of ulcerative colitis*) – francuskie wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oparte na konsensusie; NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; TORONTO (ang. *Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group*) – konsensus wypracowany przez kanadyjskie środowisko gastroenterologiczne; SBC (ang. *Sociedade Brasileira de Coloproctologia*) – brazylijskie stowarzyszenie koloproktologiczne; WGO (ang. *World Gastroenterology Organisation*) – światowa organizacja gastroenterologiczna; GETECCU (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

³w starszych dokumentach, których nie opisano szczegółowo w poniższej tabeli (m.in. ECCO 2017, GATECCU 2013) wymieniano dodatkowo takrolimus jako opcję terapeutyczną do stosowania u chorych

Pełną listę odnalezionych wytycznych zaprezentowano poniżej.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja	Rok wydania	Cel
AGA	2020	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego
BSG	2019	Zalecenia dotyczące leczenia nieswoistych zapaleń jelit u dorosłych

Analiza wytycznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na WZJG pozwoliła na wyodrębnienie grup leków stosowanych w ramach leczenia standardowego oraz w ramach leczenia po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej i/lub inhibitorów TNF-alfa.

W ramach terapii standardowej (konwencjonalnej) możliwe jest zastosowanie leczenia:

- kwasem 5-aminosalicylowym (5-ASA, np. mesalazyna, sulfasalazyna);
- kortykosteroidami (np. prednizolon);
- lekami immunosupresyjnymi z grupy tiopuryn (np. azatiopryna).

Kwas 5-aminosalicylowy w postaci doustnej i doodbytniczej stanowi lek pierwszego rzutu w przypadku WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego [BSG 2019]. W przypadku chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niepowodzeniem uprzednio stosowanej terapii 5-ASA, u których osiągnięto stan remisji klinicznej za pomocą leków biologicznych i/lub immunomodulujących lub tofacytynibu nie zaleca się ponownego rozpoczęcia terapii 5-ASA [AGA 2020]. Zgodnie z obowiązującą hierarchią intensyfikacji leczenia WZJG po niepowodzeniu lub w przypadku nietolerancji 5-ASA powinno się rozpocząć leczenie kortykosteroidami. Znajdują one zastosowanie we wszystkich postaciach choroby, jednakże nie są zalecane do stosowania długotrwałego [BSG 2019]. Według wytycznych Brytyjskiego Stowarzyszenia Gastroenterologicznego leczenie lekami z grupy tiopuryn można rozważyć w przypadku chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego, którzy wymagali zastosowania ≥ 2 cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku oraz u których odnotowano steroidozależność lub steroidooporność. Tiopuryny w monoterapii nie są zalecane do indukcji remisji u chorych o nasileniu

nieodpowiadających na leczenie steroidami. W wytycznych WGO 2015 zaznaczono, że stosowanie inhibitorów kalcyneuryny (w tym takrolimusu) powinno być ograniczone do wyjątkowych sytuacji.

umiarkowanym do ciężkiego [AGA 2020]. Autorzy Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego wskazali, że tiopuryny w przeszłości oferowane były chorym z przewlekłą, aktywną chorobą po niepowodzeniu terapii 5-ASA. Obecnie leki z tej grupy nadal odgrywają rolę w przypadku terapii skojarzonej i w celu redukcji immunogenności, jednakże hierarchia leczenia farmakologicznego dynamicznie się zmienia – liczba terapii alternatywnych wzrasta, a koszty leczenia biologicznego maleją, wobec czego istnieją solidne podstawy do rozpoczęcia terapii od razu innym lekiem immunosupresyjnym z lepszym profilem bezpieczeństwa [BSG 2019]. Według wytycznych AGA 2020 u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z odnotowanym niepowodzeniem terapii 5-ASA w grupie wysokiego ryzyka konieczności przeprowadzenia kolektomii powinno rozważyć się wczesne wdrożenie leczenia biologicznego z lub bez leków immunomodulujących niż stosowanie stopniowej intensyfikacji leczenia. Uznano, że odłożenie w czasie momentu rozpoczęcia skutecznego leczenia może być szkodliwe ze względu na postępującą aktywną chorobę, zwiększenie ryzyka powikłań, hospitalizacji, kolektomii i ogólnego pogorszenia jakości życia [AGA 2020].

Zgodnie z hierarchią leczenia farmakologicznego leki biologiczne stanowią alternatywę dla chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Do stosowanych od wielu lat leków z grupy biologicznych należą inhibitory TNF-alfa, takie jak infliksymab, adalimumab, golimumab, z których tylko infliksymab jest w Polsce finansowany ze środków publicznych. W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF-alfa możliwa jest zamiana na inny lek z tej grupy.

U chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wytyczne BSG 2019 rekomendują rozpoczęcie leczenia wedolizumabem lub tofacytynibem⁴. W dokumencie przytoczone zostały także korzystne dla interwencji badanej wyniki odnotowane w porównaniu z placebo w grupie chorych stosujących ustekinumab w badaniu *UNIFI* zarówno w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej biologicznie, jak i po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa [BSG 2019]. W nowszych wytycznych AGA 2020 zasugerowano, że w przypadku chorych z niepowodzeniem leczenia infliksymabem, w celu indukcji remisji lepszym wyborem terapeutycznym jest ustekinumab lub tofacytynib niż wedolizumab lub adalimumab (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów).

⁴ spośród wskazanych opcji, aktualnie w Polsce finansowany ze środków publicznych jest wedolizumab

Podczas podejmowania decyzji dotyczącej wyboru leczenia pomiędzy lekami z grupy biologicznych, lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi należy wziąć pod uwagę wiele czynników, między innymi preferowaną drogę podania leku czy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [BSG 2019].

W leczeniu podtrzymującym zaleca się podanie tych samych leków, które skutecznie zastosowano w celu wywołania remisji klinicznej. Wyjątek stanowią kortykosteroidy, które jak wspomniano wcześniej, nie są przeznaczone do przewlekłego stosowania oraz cyklosporyna stosowana w ramach terapii ratunkowej u chorych z ostrym ciężkim rzutem WZJG.

Leczenie chirurgiczne zarezerwowane jest dla przypadków ostrego ciężkiego rzutu WZJG.

Wytyczne zawarte w odnalezionych dokumentach znajdują się w tabeli poniżej.

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja [Poziom rekomendacji, siła dowodów]		
Leczenie standardowe				
AGA 2020	Kwas 5-aminosalicylowy	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U chorych, którzy osiągnęli stan remisji z zastosowaniem leków biologicznych i/lub immunomodulujących lub tofacytynibu po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym nie zaleca się kontynuacji stosowania kwasu 5-aminosalicylowego w celu indukcji i podtrzymania remisji [rekomendacja warunkowa wg GRADE, bardzo niska jakość dowodów].</p>	<ul style="list-style-type: none"> • WZJG o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, zarówno w fazie ostrej, jak i w fazie remisji choroby; • ChLC w obrębie okrężnicy, zarówno w fazie ostrej, jak i w fazie remisji choroby [CHPL Asamax®]. 	<ul style="list-style-type: none"> • WZJG; • ChLC.
BSG 2019		<p>Chorzy na WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego</p> <p>U chorych na WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego rekomenduje się zastosowanie doustne kwasu 5-aminosalicylowego w dawce 2-3 g/dzień [silna rekomendacja wg GRADE, wysoka jakość dowodów]. Zalecane jest także zastosowanie dodatkowo doodbytniczej postaci kwasu 5-aminosalicylowego (lewatywa) bardziej niż stosowanie jedynie leczenia doustnego [silna rekomendacja wg GRADE, wysoka jakość dowodów, zgodność: 95,6%].</p> <p>Sugeruje się, że u chorych na WZJG, u których występują zaostrzenia w czasie terapii kwasem 5-aminosalicylowym powinno się zwiększyć dawkę do 4-4,8 g/dzień doustnie oraz stosować lewatywy [słaba rekomendacja wg GRADE, niska jakość dowodów, zgodność: 82,2%].</p>		

⁵Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Wykaz leków refundowanych]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja [Poziom rekomendacji, siła dowodów]		
AGA 2020	Kortykosteroidy	<p>Chorzy z ostrym ciężkim rzutem WZJG U hospitalizowanych dorosłych chorych sugeruje się zastosowanie dożylny ekwiwalentu dawki metyloprednizolonu wynoszącej 40-60 mg/dobę bardziej niż stosowanie większych dawek dożylnych kortykosteroidów w celu zmniejszenia ryzyka konieczności przeprowadzenia kolektomii u chorych z ostrym ciężkim rzutem WZJG [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p> <p>Chorzy na WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego U chorych, u których odnotowano niepowodzenie terapii indukcyjnej z zastosowaniem kwasu 5-aminosalicylowego lub leczenie nie jest tolerowane zaleca się zastosowanie doustnie prednizolonu [silna rekomendacja wg GRADE, wysoka jakość dowodów]. U chorych, którzy chcą uniknąć stosowania kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo można jako alternatywę zastosować działające miejscowo doustne kortykosteroidy takie jak budezonid MMX [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów] i dipropionian beklometazonu [słaba rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów, zgodność 93,2%].</p> <p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Rekomenduje się zastosowanie leczenia doustnymi kortykosteroidami takimi jak prednizolon w dawce 40 mg/dzień. Lek należy odstawić po upływie 6-8 tyg. [silna rekomendacja wg GRADE, wysoka jakość dowodów, zgodność: 100%].</p> <p>Chorzy z ostrym ciężkim rzutem WZJG Chorzy, u których wystąpił ostry ciężki rzut WZJG powinni być leczeni wysokimi dawkami dożylnych kortykosteroidów: metyloprednizolon w dawce 60 mg/dzień lub hydrokortyzon w dawce 100 mg co 6 godzin [silna rekomendacja wg GRADE, wysoka jakość dowodów]. Chorzy powinni otrzymywać także profilaktycznie heparynę drobnocząsteczkową [silna</p>	<p>Prednizolon wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WZJG (w okresach zaostrzenia, długotrwałe leczenie jest niewskazane); • ChLC (w okresach zaostrzenia, długotrwałe leczenie jest niewskazane); • zapalenie tęczówki; • białaczki i chłoniaki u dorosłych; • toczeń rumieniowaty układowy [ChPL Encortolon®]. 	<ul style="list-style-type: none"> • we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • wskazania pozarejestryjne obejmują m.in.: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia, autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia, eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia, stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja [Poziom rekomendacji, siła dowodów]		
		rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów, zgodność: 97,8%].		
AGA 2020	Tiopuryny	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie nie zaleca się stosowania monoterapii tiopurynami w celu indukcji remisji [rekomendacja warunkowa wg GRADE, bardzo niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie, którzy są w stanie remisji sugeruje się zastosowanie monoterapii tiopurynami bardziej niż nie podjęcie żadnego leczenia w celu podtrzymania remisji [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p>	<p>Azatiopryna wskazana jest m.in. w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> umiarkowane do ciężkich zapalne choroby jelit (WZJG, ChLC); toczeń rumieniowaty układowy autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna [ChPL Azathioprine VIS®]. 	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe; wskazania pozarejestrycyjne obejmują m.in.: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18 roku życia, nefropatię IgA inną niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18 roku życia.
BSG 2019		<p>Zaleca się stosowanie leków z grupy tiopuryn u chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> którzy wymagali zastosowania co najmniej dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; u których wykształciła się steroidozależność lub steroidooporność [silna rekomendacja wg GRADE, dowody umiarkowanej jakości]. 		
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa				
AGA 2020	Metotreksat	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie nie zaleca się stosowania metotreksatu w monoterapii w celu indukcji lub podtrzymania stanu remisji [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p>	<p>Metotreksat wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> aktywne, 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 	<ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe; wskazania pozarejestrycyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, sarkoidoza; ziarniniakowe choroby
BSG 2019		<p>Metotreksat nie ma wpływu na utrzymywanie stanu remisji u chorych na WZJG. W 48. tygodniu badania MERIT nie odnotowano różnic w utrzymywaniu się remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów i dodatkowych terapii pomiędzy grupą chorych otrzymującą metotreksat (punkt</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja [Poziom rekomendacji, siła dowodów]		
		końcowy wystąpił u 27% chorych) a grupą otrzymującą placebo (remisję osiągnęło 30% chorych).	oporność bądź nietolerancja na tiopuryny [ChPL Namaxir®].	płuc, w przypadkach innych niż określone w ChPL.
AGA 2020	Infliksymab	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia infliksymabem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi sugeruje się stosowanie infliksymabu zamiast adalimumabu w celu indukcji remisji [warunkowa rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie inhibitora TNF-alfa w monoterapii bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się zastosowanie terapii skojarzonej inhibitora TNF-alfa z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie bardziej sugeruje się wczesne rozpoczęcie terapii lekami z grupy biologicznych z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi niż zastosowanie schematu leczenia zakładającego stopniową jego intensyfikację po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p> <p>Chorzy z ostrym ciężkim rzutem WZJG</p> <p>W przypadku hospitalizowanych dorosłych chorych z ostrym ciężkim rzutem WZJG opornych na zastosowane przez 3-5 dni dożylnie kortykosteroidy sugeruje się podanie infliksymabu</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; • łuszczycowe zapalenie stawów [ChPL Remsima®]. 	<p>Programy lekowe: B.32., B.33., B.35., B.36., B.47., B.55.</p> <p>(Program lekowy B.55.: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja [Poziom rekomendacji, siła dowodów]		
BSG 2019		[rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]. Nie wydano zaleceń dotyczących dawkowania (zintensyfikowane vs standardowe) infliksymabu w tych przypadkach.		
		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 co najmniej dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; • u których rozwinęła się steroidozależność lub steroidooporność [silna rekomendacja wg GRADE, dowody wysokiej jakości]. <p>Chorzy z ostrym ciężkim rzutem WZJG</p> <p>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 infliksymabu [silna rekomendacja wg GRADE, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%].</p> <p>U chorych, którzy stosowali infliksimab w dawce 5 mg/kg i nie odpowiedzieli wystarczająco na leczenie po 3-5 dniach od pierwszej infuzji, należy zastosować intensyfikację schematu leczenia indukcyjnego po konsultacji chirurgicznej mającej na celu ustalenie czy konieczne jest przeprowadzenie natychmiastowej kolektomii [słaba rekomendacja wg GRADE, dowody niskiej jakości, zgodność: 95,7%].</p>		
AGA 2020	Adalimumab	Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia adalimumabem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].	Adalimumab wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na: <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane do ciężkiego czynne WZJG u dorosłych chorych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi 	Programy lekowe: B.32., B.33., B.35., B.36., B.47., B.105. Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja [Poziom rekomendacji, siła dowodów]		
		<p>W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie inhibitora TNF-alfa w monoterapii bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się zastosowanie terapii skojarzonej inhibitora TNF-alfa z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie bardziej sugeruje się wczesne rozpoczęcie terapii lekami z grupy biologicznych z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi niż zastosowanie schematu leczenia zakładającego stopniową jego intensyfikację po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>	<p>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"> • ChLC; • młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; • łuszczycę zwyczajną (plackowatą) u dzieci i młodzieży [ChPL Amgevita®]. 	
BSG 2019		<p>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 co najmniej dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; • u których rozwinęła się steroidozależność lub steroidooporność [silna rekomendacja wg GRADE, dowody wysokiej jakości]. 		
AGA 2020	Golimumab	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia golimumabem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie inhibitora TNF-alfa w monoterapii bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii</p>	<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 	<p>Programy lekowe: B.33.; B.35.; B.36.</p> <p>Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja [Poziom rekomendacji, siła dowodów]		
		<p>[rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się zastosowanie terapii skojarzonej inhibitora TNF-alfa z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie bardziej sugeruje się wczesne rozpoczęcie terapii lekami z grupy biologicznych z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi niż zastosowanie schematu leczenia zakładającego stopniową jego intensyfikację po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>	<p>azatiopryną, lub którzy źle tolerowali leczenie lub u których wystąpiły przeciwwskazania do tego leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> reumatoidalne zapalenie stawów [ChPL Simponi®]. 	
BSG 2019		<p>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 co najmniej dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; u których rozwinęła się steroidozależność lub steroidooporność [silna rekomendacja wg GRADE, dowody wysokiej jakości]. 		
AGA 2020	Wedolizumab	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia wedolizumabem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi sugeruje się stosowanie wedolizumabu zamiast adalimumabu w celu indukcji remisji [warunkowa rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie wedolizumabu w monoterapii</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG lub ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa [ChPL Entyvio®]. 	<p>Program lekowy: B.32., B.55.</p> <p>(Program lekowy B.55.: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja [Poziom rekomendacji, siła dowodów]		
		<p>bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się zastosowanie terapii skojarzonej wedolizumabu z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie bardziej sugeruje się wczesne rozpoczęcie terapii lekami z grupy biologicznych z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi niż zastosowanie schematu leczenia zakładającego stopniową jego intensyfikację po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>		
BSG 2019		<p>Zaleca się zastosowanie wedolizumabu, 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 wg GRADE, dowody wysokiej jakości]. <p>Zaleca się stosowanie wedolizumabu w celu indukcji i podtrzymania remisji u chorych, u których odnotowano niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa [silna rekomendacja wg GRADE, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,7%].</p>		
AGA 2020	Tofacetynyb	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia tofacetynybem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wcześniej</p>	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją 	<p>Program lekowy: B.33., B.35, B.55.</p> <p>(Program lekowy B.55.: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja [Poziom rekomendacji, siła dowodów]		
		<p>stosowali infliksymab, w szczególności u chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi sugeruje się zastosowanie tofacytynibu w celu indukcji remisji u tych chorych zamiast wedolizumabu lub adalimumabu [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodu].</p> <p>W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie tofacytynibu w monoterapii bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p>	<p>leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego;</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie łuszczycowego zapalenia stawów oraz w reumatoidalnego zapalenia stawów [ChPL Xeljanz®]. 	
BSG 2019		<p>Zaleca się zastosowanie tofacytynibu, 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 wg GRADE, dowody wysokiej jakości]. <p>Zaleca się stosowanie tofacytynibu w celu indukcji i podtrzymania remisji WZJG u chorych, u których odnotowano niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa [silna rekomendacja wg GRADE, dowody wysokiej jakości, zgodność: 91,1%].</p>		
AGA 2020	Ustekinumab	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się zastosowanie ustekinumabu zamiast niepodjęcia żadnego leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wcześniej stosowali infliksymab, w szczególności u chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi sugeruje się zastosowanie ustekinumabu w celu indukcji remisji u tych chorych zamiast wedolizumabu lub adalimumabu [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie umiarkowanego lub ciężkiego czynnego WZJG u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii; 	<p>Program lekowy: B.32.; B.47.</p> <p>Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja [Poziom rekomendacji, siła dowodów]		
		<p>W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie ustekinumabu w monoterapii bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się zastosowanie terapii skojarzonej ustekinumabu z lekami z grupy tiopuryn lub z metotreksatem bardziej niż zastosowanie monoterapii tiopuryną [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie bardziej sugeruje się wczesne rozpoczęcie terapii lekami z grupy biologicznych z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi niż zastosowanie schematu leczenia zakładającego stopniową jego intensyfikację po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>	<ul style="list-style-type: none"> ChLC; łuszczyca plackowata; łuszczycowe zapalenie stawów. 	
BSG 2019		<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>W badaniu <i>UNIFI</i> wzięli udział dorośli chorzy z niepowodzeniem leczenia standardowego lub z niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa i/lub wedolizumabem. W obu grupach chorych odnotowano skuteczność leczenia ustekinumabu w porównaniu z placebo.</p>		
AGA 2020	Cyklosporyna	<p>Chorzy z ostrym ciężkim rzutem WZJG</p> <p>W przypadku hospitalizowanych dorosłych chorych z ostrym ciężkim rzutem WZJG opornych na zastosowane przez 3-5 dni dożylnie kortykosteroidy sugeruje się podanie cyklosporyny [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p>	<p>Cyklosporyna wskazana jest m.in. w przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> zapobieganie odrzucania przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięszsowych; wskazania pozatransplantacyjne, np. zespół nerczycowy, 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.: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia.
BSG 2019		<p>Chorzy z ostrym ciężkim rzutem WZJG</p> <p>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</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja [Poziom rekomendacji, siła dowodów]		
		dożylnego podania cyklosporyny [silna rekomendacja wg GRADE, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%].		
BSG 2019	Leczenie chirurgiczne	<p>Chorzy z ostrym ciężkim rzutem WZJG</p> <p>Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na terapię ratunkową infliksymabem lub cyklosporyną w czasie 7 dni, lub chorzy z pogorszeniem stanu zdrowia lub powikłaniami przed tym czasem (w tym toksyczne rozdęcie okrężnicy, masywny krwotok lub perforacja) wymagają subtotalnej kolektomii i ileostomii, z zachowaniem odbytnicy [silna rekomendacja wg GRADE, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 97,4%].</p> <p>Chirurgiczna resekcja okrężnicy i odbytnicy zalecana jest u chorych z przewlekłymi, aktywnymi objawami choroby 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 powinny być wykonywane w specjalistycznych ośrodkach, w których wykonuje się zabiegi na dużą skalę (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność 97,4%).</p>	n/d	W Polsce zabieg kolektomii jest rozliczany w ramach grupy JGP ⁶ F51 (kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit).

⁶ Jednorodne Grupy Pacjentów

Poziom rekomendacji i siła dowodów:

AGA 2020

Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń). Zgodność określono podczas spotkania autorów wytycznych oraz autorów recenzji.

Tabela 9.
Oceny jakości wg klasyfikacji GRADE

Ocena jakości	Definicja
Wysoka	Pewność, że rzeczywisty efekt jest bliski oszacowaniom.
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie do oszacowanego efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest bliski oszacowaniom, ale istnieje możliwość, że będzie on znacząco różny.
Niska	Ograniczone przekonanie do oszacowanego efektu. Rzeczywisty efekt może być znacząco różny od oszacowań.
Bardzo niska	Bardzo ograniczone zaufanie do oszacowanego efektu. Rzeczywisty efekt najprawdopodobniej znacząco różni się od oszacowanego efektu.
Brak dowodów	Dostępne dowody są niewystarczające do wyznaczenia prawdziwego efektu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie AGA 2020 [AGA 2020]

Tabela 10.
Siła zaleceń i ich interpretacja wg klasyfikacji GRADE

Siła zaleceń	Sformułowania w wytycznych	Dla chorego	Dla lekarza
Silne	„AGA zaleca...”	Większość osób w tej sytuacji zgodziłaby się z zaleceniami, niewielka część osób nie.	Większość osób powinna być leczona wg zaleceń. Formalne pomoce w podejmowaniu decyzji najprawdopodobniej nie będą potrzebne w podjęciu decyzji zgodnej z wartościami i preferencjami pacjentów.
Warunkowe	„AGA sugeruje...”	Większość osób w tej sytuacji zgodziłaby się z zaleceniami, ale wiele osób nie.	Różny wybór zastosowanego zalecenia będzie odpowiedni dla różnych pacjentów. Pomoce w podejmowaniu decyzji co do zalecenia mogą być pomocne w indywidualnym doborze zalecenia zgodnego z wartościami i preferencjami pacjentów. Klinicyści powinni spodziewać się przeznaczenia większej ilości czasu na podjęcie decyzji.
Brak	„AGA nie zaleca...”	-	Wiarygodność oszacowania jest tak niska, że obecnie jakikolwiek szacowany efekt jest spekulacją.

Źródło: opracowanie własne na podstawie AGA 2020 [AGA 2020]

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.

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Obecnie w Polsce finansowane są wedolizumab oraz infliksymab, w ramach obowiązującego Programu lekowego B.55: *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*.

W ramach ww. programu lekowego do leczenia infliksymabem mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku powyżej 6 lat, natomiast w przypadku leczenia wedolizumabem powyżej 18 r.ż., z rozpoznaną ciężką⁷ postacią WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, w tym na leczenie kortykosteroidami oraz 6-merkaptopuryną lub azatiopryną (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.

Do niniejszego programu kwalifikowani są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia infliksimabem/wedolizumabem, a ich dotychczasowe leczenie infliksimabem/wedolizumabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:

- przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu;
- łączny czas terapii infliksimabem/wedolizumabem nie jest dłuższy od łącznego czasu terapii indukcyjnej i podtrzymującej;
- łączny czas terapii infliksimabem/wedolizumabem nie jest dłuższy od łącznego czasu terapii indukcyjnej i podtrzymującej (terapia indukcyjna – infuzja infliksymabu/wedolizumabu w 0., 2., 6. tygodniu, leczenie podtrzymujące nie dłużej niż 12 miesięcy w przypadku infliksymabu oraz 54 tygodni w przypadku wedolizumabu, od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej);

⁷użyte w programie lekowym określenie „ciężka postać” jest nieprecyzyjne, bowiem nie definiuje wg jakiej skali powinna być określona postać choroby. Prawdopodobnie należy mu przypisać znaczenie potoczne, a kwalifikacja chorych do programu powinna być oparta o kryteria wymienione w podpunktach

- nie zachodzą następujące okoliczności, gdy kończy się udział chorego w programie:
 - stwierdzenie braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI lub
 - wystąpienie działań niepożądanych leczenia lub
 - wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.

Zamianę terapii wedolizumab/infliksymab dopuszcza się w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako stwierdzony brak odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie działań niepożądanych leczenia lub wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.

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

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

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

Odpowiedź na leczenie u chorych powyżej 18 r.ż. definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo.

Dawkowanie infliksimabu i wedolizumabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest zgodne z dawkowaniem określonym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba kliniczna

Jak wspomniano wcześniej, wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą znacznie obniżającą jakość życia chorych, u których występują nieustanne obawy, stres, ból prowadzące do wycofania z życia zawodowego i towarzyskiego. Chorują przede wszystkim osoby młode, w wieku produkcyjnym. Na podstawie przeprowadzonej w 2016 roku oceny utraty produktywności wynikającej z WZJG u dorosłych chorych w polskiej populacji ustalono,

że skuteczna indukcja i utrzymanie remisji u wszystkich chorych mogłaby obniżyć koszty wynikające z utraty produktywności chorych co najmniej o 60% wśród pracujących chorych z WZJG [Rydzewska 2016]. Dane z 2018 roku pochodzące z raportu firmy PEX wskazują, iż w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna (choroby o podobnym patomechanizmie oraz podobnej charakterystyce docelowej grupy pacjentów jak we WZJG) generowane są wysokie koszty pośrednie mierzone wartością utraconej produkcji. Są one uzależnione od stopnia nasilenia choroby, tym samym przyjmując najwyższe wartości w grupie chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby determinowane głównie przez trwałą niezdolność do pracy (średni miesięczny koszt >2 000 zł) oraz obniżoną efektywność w pracy (średni miesięczny koszt >900 zł). W skali roku wartość utraconej produkcji przyjmuje zakres od ok. 6 000 zł w przypadku chorych z mniejszym nasileniem choroby aż do ponad 40 000 zł u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby. Uwzględniając liczbę chorych w poszczególnych grupach te kwoty przekładają się na roczną utratę wartości produkcji w wysokości 138,5 mln zł [PEX 2018]. **Wdrożenie skutecznego leczenia mogłoby pozwolić chorym na podtrzymanie aktywności zawodowej i tym samym powrót do ról społecznych. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, że umożliwienie chorym na WZJG dostępu do skutecznej terapii wiąże się nie tylko z możliwością uzyskania korzyści klinicznych, lecz także ekonomicznych.**

Obecnie w Polsce chorzy mogą zostać zakwalifikowani do programu lekowego B.55., w którym leczeni są infliksymabem lub wedolizumabem.

Należy jednak mieć na uwadze, że pomimo dostępu chorych do alternatywnych opcji terapeutycznych, takich jak inhibitory TNF-alfa, często odnotowuje się u nich zmniejszenie skuteczności klinicznej tych terapii – u chorych, którzy początkowo odpowiadali na terapię, wtórny brak odpowiedzi może być przyczyną konieczności intensyfikacji leczenia lub jego przerwania nawet u 50% chorych po 1 roku leczenia [Fine 2019].

Ponadto metaanaliza badań przeprowadzona przez autorów przeglądu systematycznego *Peyrin-Biroulet 2019* wykazała, że utrata odpowiedzi na leczenie podtrzymujące wedolizumabem stanowi poważny problem kliniczny występujący u ok. 40% chorych na WZJG, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne [Peyrin-Biroulet 2019]. Ponadto niemal 20% chorych leczonych wedolizumabem przez rok w grupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wymaga przeprowadzenia kolektomii [Narula 2018].

Decyzja dotycząca wyboru leczenia powinna uwzględniać również profil bezpieczeństwa produktu leczniczego. W 2019 roku EMA wydała rekomendację odnoszącą się do zagrożenia leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg/2 razy dziennie (tj. w dawce zalecanej w ramach leczenia indukcyjnego dla chorych na WZJG), które dotyczyło ryzyka występowania zatorów płucnych prowadzących do zgonu. Według tej rekomendacji, u chorych znajdujących się w grupie ryzyka (m.in. z niewydolnością serca) nie można rozpoczynać terapii tofacytynibem, a w przypadku trwającej terapii należy ją przerwać [EMA 2019].

Z wyżej wymienionych powodów sugeruje się, że istnieje niezaspokojona potrzeba leczenia dostępu chorych do skutecznych i bezpiecznych terapii, innych niż infliksymab, wedolizumab.

Podsumowując, produkt leczniczy Stelara® (ustekinumab) jako lek o odmiennym mechanizmie działania niż obecnie refundowany w Polsce infliksymab czy wedolizumab może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i leczenia biologicznego – po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa i/lub wedolizumabem.

4. Interwencja – ustekinumab

Charakterystyka wedolizumabu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Stelara®* [ChPL Stelara®].

Produkt leczniczy Stelara® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 16 stycznia 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV.

Produkt leczniczy Stelara® przeznaczony do stosowania wyłącznie w celu podania dożylniej dawki rozpoczynającej leczenie dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu (5 mg/ml). Lek Stelara® przeznaczony do stosowania w ramach leczenia podtrzymującego jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań w fiolce lub ampułkostrzykawce zawierających 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu lub 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 11.
Charakterystyka produktu leczniczego Stelara®

Kod ATC⁸	Ustekinumab należy do grupy leków immunosupresyjnych (inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC05).
Działanie leku	<p>Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które z wysoką swoistością wiąże się z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin IL-12 i IL-23 hamując ich bioaktywność przez zapobieganie wiązaniu białka p40 z receptorem IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23, ponieważ nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek.</p> <p>Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne. Obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu: IL-12 pobudza komórki NK oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu Th1; IL-23 indukuje szlak Th17. Nieprawidłowa regulacja IL-12 i IL-23 jest związana z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p> <p>Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów, chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Stelara® jest zarejestrowany we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii; • w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych bez odpowiedzi na leczenie lub z występującymi przeciwwskazaniami, lub z występującą nietolerancją na inne terapie ogólnoustrojowe obejmujące leczenie cyklosporyną, metotreksatem lub metodą PUVA; • w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii; • w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca; • w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNF-alfa lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.

⁸ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie indukcyjne

Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego produktem leczniczym Stelara® rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego Stelara® 130 mg, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zgodnie z poniższą tabelą:

Masa ciała chorego w czasie podania	Zalecana dawka (około 6 mg/kg)	Liczba fiolek produktu leczniczego Stelara® 130 mg
≤55 kg	260 mg	2
>55 kg do ≤85 kg	390 mg	3
>85 kg	520 mg	4

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Stelara® w tych populacjach chorych. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Stelara® 130 mg w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Stelara® 130 mg jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Należy go podawać przez co najmniej godzinę.

Leczenie podtrzymujące

Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego Stelara® 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.

Chorzy z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną.

Chorzy, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni.

Na podstawie oceny klinicznej chorzy mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych niewykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od dożylniej dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni.

Podczas leczenia produktem leczniczym Stelara® można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i/lub kortykosteroidów. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem leczniczym Stelara® można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub je odstawić zgodnie ze standardami postępowania.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Stelara® w tych populacjach chorych. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Stelara® w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

	<p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Stelara® 45 mg i 90 mg fiołki lub ampułkostrzykawkki podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Jeżeli to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach programu lekowego: LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Stelara® koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Należy poinformować chorych o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych sugerujących istnienie zakażenia.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w czasie leczenia i przez co najmniej 15 tygodni po jego zakończeniu. Nie wiadomo, czy ustekinumab przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u noworodków karmionych piersią decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Stelara® należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu leczniczego Stelara® dla matki. Nie zbadano wpływu ustekinumabu na płodność u ludzi.</p> <p>Produkt leczniczy Stelara® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii oraz informacje dodatkowe</p>	<p>Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywację zakażeń utajonych. W trakcie badań klinicznych, u chorych przyjmujących produkt leczniczy Stelara®, zaobserwowano ciężkie infekcje o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym. Ze szczególną uwagą należy rozważyć kwestię stosowania produktu leczniczego Stelara® u chorych z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie. Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Stelara® należy zbadać chorego, czy nie występuje u niego infekcja gruźlicza. Produktu leczniczego Stelara® nie wolno podawać chorym z aktywną postacią gruźlicy. Przed podaniem produktu leczniczego Stelara® należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu leczniczego Stelara® u chorych z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Chorzy, którzy otrzymują produkt leczniczy Stelara®, powinni być ściśle monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy w czasie oraz po zakończeniu leczenia. W przypadku wystąpienia u chorego ciężkiej infekcji, chory powinien być ściśle monitorowany, a produktu leczniczego Stelara® nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji. Zasadniczo u chorych w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia tych chorych.</p> <p>Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych chorych, którzy przyjmowali produkt leczniczy Stelara® w trakcie badań klinicznych pojawiły się nowotwory złośliwe skóry lub o innej lokalizacji. Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących chorych z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Stelara®. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Stelara® u tych chorych. Wszystkich chorych, w szczególności w wieku powyżej 60 lat, chorych wcześniej poddawanych długotrwałemu leczeniu immunosupresyjnemu lub pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu PUVA, należy monitorować, czy nie występuje u nich rak skóry niebędący czerniakiem.</p>

	<p>Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich wystąpiły kilka dni po leczeniu. Występowała reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu leczniczego Stelara®. Zgłaszano także przypadki alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, eozynofilowego zapalenia płuc i niezakaźnego organizującego się zapalenia płuc. Do objawów klinicznych należały: kaszel, duszność i nacieki śródmiąższowe po podaniu jednej do trzech dawek. Ciężkie zdarzenia obejmowały niewydolność oddechową i długotrwałą hospitalizację. Stwierdzano poprawę po odstawieniu ustekinumabu, a także, w niektórych przypadkach, po podaniu kortykosteroidów. W przypadku wykluczenia zakażenia i potwierdzenia rozpoznania należy zaprzestać stosowania ustekinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.</p> <p>Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych (takich jak Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) jednocześnie z produktem leczniczym Stelara®. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia produktem leczniczym Stelara® powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.</p> <p>Pacjenci leczeni produktem leczniczym Stelara® mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.</p> <p>Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Stelara® nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydy pneumokokowe lub szczepionki przeciwężcowe.</p> <p>W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Stelara®. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu leczniczego Stelara® oraz w przypadku zmiany ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Stelara® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Stelara®*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje stanowiące rekomendacje finansowe dla ocenianej interwencji. Równocześnie, na stronie internetowej organizacji CADTH zamieszczono informację o toczącym się procesie tworzenia rekomendacji. Wobec tego można spodziewać się dostępu do tego dokumentu w przyszłości.

Odnaleziona rekomendacja dotycząca finansowania produktu leczniczego Stelara® w analizowanym wskazaniu wydana przez organizację SMC w 2020 roku jest pozytywna – po

konsultacji z ekspertami klinicznymi uznano, że **ustekinumab odpowiada na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych, którzy nie tolerują, nie odpowiadają lub stracili odpowiedź na obecnie dostępne leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.**

NICE w 2020 roku wydała pozytywną rekomendację finansowania leku Stelara® u chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa (tj. brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie, utrata odpowiedzi, nietolerancja terapii lub istnienie przeciwwskazań do jej podjęcia). Podstawą decyzji było uznanie przez Komitet, że najbardziej odpowiednim miejscem na ścieżce leczenia WJZG dla UST jest miejsce takie samo jak w przypadku WED, który stosowany jest w obecnej praktyce klinicznej po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa, a także uzyskanie w tej populacji chorych wartości ICER wskazującej na opłacalność kosztową. Ponadto klinicyści wskazali, że UST może być bardziej preferowaną opcją terapeutyczną niż WED ze względu na drogę podania.

W przypadku obu rekomendacji zaznaczono, że jest ona aktualna tylko gdy cena leczenia ustekinumabem będzie taka sama jak wskazano wcześniej w toku procesu decyzyjnego lub niższa.

Szczegółową treść rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania ustekinumabu

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Terapia	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
NICE 2020	UST	Pozytywna	Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	NICE rekomenduje finansowanie ustekinumabu jako opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na WZJG tylko jeśli będzie stosowany w przypadku odnotowania niepowodzenia leczenia inhibitorem TNF-alfa (tj. chory nie uzyskał wystarczającej odpowiedzi lub utracił odpowiedź na leczenie) lub chory nie toleruje inhibitorów TNF-alfa lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania oraz jeśli podmiot odpowiedzialny dostarczy produkt leczniczy we wcześniej zatwierdzonej cenie lub niższej. Dostępne dowody kliniczne wskazują, że ustekinumab jest bardziej skuteczny od PLC w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Wyniki porównania pośredniego sugerują, że UST może być bardziej skuteczną terapią niż jeden z inhibitorów TNF-alfa. Pomimo to, wyniki dla leczenia podtrzymującego otrzymane na podstawie porównania pośredniego nie wskazują na różnice pomiędzy lekami. Wartość ICER w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa była wyższa niż ta, którą uznaje się za opłacalną kosztowo. Dlatego leczenie ustekinumabem nie jest opcją opłacalną u chorych, którzy mogą stosować inhibitory TNF-alfa. Obecną praktyką u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa lub jej utratą lub nietolerancją tego leczenia lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do leczenia jest stosowanie wedolizumabu. W tej populacji, wartości ICER w porównaniu z wedolizumabem mieściły się w zakresie opłacalności. Z tego powodu Komitet rekomenduje finansowanie leczenia ustekinumabem w populacji chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa. Ponadto eksperci kliniczni skomentowali, że u chorych na WZJG w pierwszej kolejności stosowany jest INF, jeśli terapia konwencjonalna nie powiodła się. Przyczyną jest dostępność leków biopodobnych w grupie inhibitorów TNF-alfa, które mają niższą cenę. W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa rozważa się stosowanie WED lub TOF. Zwrócono uwagę, że wpływ na wybór leczenia przez chorego ma często profil bezpieczeństwa produktów leczniczych. Z doświadczenia klinicystów wynika, że TOF jest czasami bardziej skuteczną terapią, jednak związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu i nie jest często stosowany w praktyce klinicznej. Według ekspertów miejsce UST w ścieżce leczenia WZJG jest takie jak WED. Wskazano, że WED i UST mają inne mechanizmy działania niż inhibitory TNF-alfa, a także, że UST i WED odznaczają się podobnym profilem bezpieczeństwa. Zwrócono uwagę, że UST może być bardziej preferowaną opcją terapeutyczną ze względu na drogę podania. Komitet wywnioskował, że WED jest aktualnie jedyną opcją terapeutyczną u chorych, którzy nie mogą stosować inhibitorów TNF-alfa, a także, że najbardziej odpowiednie miejsce na ścieżce leczenia WZJG dla UST jest takie samo jak dla WED.
SMC 2020	UST	Pozytywna	Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	SMC rekomenduje finansowanie ustekinumabu w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja standardowej terapii lub leczenia biologicznego lub przeciwwskazania medyczne do takich terapii. Uznano, że pomimo ograniczeń porównania pośredniego wyniki wskazują na porównywalną skuteczność UST względem WED, ADA, GOL, INF oraz TOF zarówno podczas indukcji, jak i leczenia podtrzymującego.

				<p>W opinii ekspertów klinicznych konsultowanych przez SMC ustekinumab odpowiada na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych, którzy nie tolerują, nie odpowiadają lub stracili odpowiedź na obecnie dostępne leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p>Rekomendacja odnosi się do sytuacji, w której cena leczenia ustekinumabem będzie taka sama jak wcześniej wskazana w procesie decyzyjnym lub niższa.</p>
--	--	--	--	---

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 12 dokumentów¹⁰.

Inflixymab kilkakrotnie był oceniany przez AOTMiT – w 2012 r., a następnie dwukrotnie w 2015 roku. Pozytywna rekomendacja Prezesa dotyczyła jednak tylko wniosku o objęcie refundacją terapii INF w indukcji remisji u chorych na WZJG (rekomendacja z 2012 roku). Zasadność finansowania leczenia podtrzymującego inflixymabem oceniano dwukrotnie w 2015 roku. Rada Przejrzystości wyraziła pozytywne stanowiska, jednakże Prezes AOTMiT wydał negatywne rekomendacje uzasadnione m.in. brakiem możliwości oceny wpływu terapii podtrzymującej na uzyskiwane efekty zdrowotne oraz niezgodnością populacji uczestniczącej w badaniach a populacją w proponowanym programie lekowym.

Adalimumab otrzymał w 2015 r. negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT, a także stanowisko Rady Przejrzystości było negatywne. W uzasadnieniu wskazano m.in. na niższą skuteczność adalimumabu w porównaniu z inflixymabem oraz brak porównania z cyklosporyną 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 inflixymabu (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 nie rekomendował objęcia refundacją wedolizumabu w ramach pełnego wnioskowanego wskazania, jednakże uznał za zasadne rozważenie finansowania produktu leczniczego Entyvio® w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa. Obecnie wedolizumab jest finansowany w ramach programu lekowego B.55 (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*). Okres objęcia refundacją terapii wedolizumabem wynosi maksymalnie 54 tygodnie.

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

¹⁰ze względu na przedmiot niniejszej analizy odstąpiono od przedstawiania rekomendacji dotyczących technologii stosowanych w populacji pediatrycznej lub u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego

W 2019 roku Rada Przejrzystości wydała negatywne stanowisko w sprawie finansowania terapii tofacytynibem u chorych leczonych w ramach istniejącego programu lekowego B.55 (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*) ze względu na co najmniej podobną skuteczność tofacytynibu w porównaniu z infliksymabem czy wedolizumabem. Ostatecznie rekomendacja Prezesa była jednak pozytywna pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia wnioskowaną technologią medyczną.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
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 ciężką postacią WZJG	<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 wedolizumabem 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 medyczna do kosztu najtańszego refundowanego komparatora.</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2019	Negatywna		<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>
Wedolizumab (Entyvio®)	Rekomendacja Prezesa, 2017	<u>Negatywna</u> (pełne wnioskowane wskazanie)	Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia	<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.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
		<p><u>Pozytywna warunkowa</u> (chorzy po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa)</p>	<p>standardowego (jako druga linia leczenia) oraz po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa (jako trzecia linia leczenia)</p>	<p>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 nieuwzględnienie 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>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości, 2017</p>			<p>Rada uznała, że lek Entyvio® w ciężkiej postaci WZJG może być stosowany jedynie jako druga linia leczenia biologicznego, czyli w przypadkach nieskuteczności leczenia hamującego TNF-alfa. Wyniki badań klinicznych oraz opinie ekspertów wskazują, że stosowanie u niektórych chorych WED jako drugiej linii leczenia biologicznego pozwoli opóźnić włączenie intensywnej steroidoterapii bądź interwencji chirurgicznej. Warunkiem finansowania ze środków publicznych jest obniżenie ceny leku.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
Inflixymab (Remsima®)	Rekomendacja Prezesa, 2015a	Negatywna	Terapia podtrzymująca u dorosłych 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.</p> <p>Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku.</p>
Inflixymab (Inflectra®)	Rekomendacja Prezesa, 2015b	Negatywna	Terapia podtrzymująca u chorych z	<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</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2015b	Pozytywna warunkowa	ciężką postacią WZJG	<p>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> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na WZJG w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia. Za refundacją przemawia skuteczność leku, wykazana w dwóch randomizowanych i zaślepionych badaniach u chorych na umiarkowaną i ciężką postać WZJG.</p> <p>Eksperti są zgodni, że program leczenia WZJG powinien być objęty refundacją także w leczeniu podtrzymującym. Konsultant krajowy ds. gastroenterologii uważa, że brak leczenia podtrzymującego po skutecznym leczeniu indukcyjnym jest kompletnie niezrozumiały a nawet szkodliwy. Chorzy, u których uzyskano poprawę koniecznie powinni mieć kontynuowane leczenie – w przeciwnym razie dochodzi do nawrotu lub nawrotów, których leczenie jest coraz trudniejsze.</p> <p>Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku.</p>
Adalimumab (Humira®)	Rekomendacja Prezesa, 2015c	Negatywna	Leczenie chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<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>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2015c	Negatywna		<p>Z uwagi na założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy, dotyczące porównywalnej skuteczności interwencji i komparatora, oszacowania nie mogą zostać uznane za wiarygodne. Wnioskodawca nie przedstawił również odrębnie wyników dla indukcji leczenia podtrzymującego, natomiast istnieją wątpliwości co do efektywności kosztowej adalimumabu w leczeniu podtrzymującym z uwagi na koszt wnioskowanej technologii.</p> <p>Wpływ na budżet płatnika publicznego pozostaje niepewny z uwagi na brak możliwości potwierdzenia założeń dotyczących liczebności populacji docelowej. Zapisy proponowanego programu lekowego w znaczący sposób zwiększają liczbę chorych z WZJG, którzy mogliby zostać poddani terapii adalimumabem. Jednocześnie wnioskodawca nie proponuje w ramach RSS skutecznego mechanizmu zabezpieczającego płatnika publicznego przed nadmiernym wzrostem wydatków z tytułu refundacji wnioskowanego leku. Natomiast należy mieć na uwadze, że w wariantcie maksymalnym oszacowań wydatki te przekraczają 100 mln zł przy uwzględnieniu RSS. Wobec niepewnych efektów terapii, wzrost nakładów do wspomnianego poziomu nie znajduje uzasadnienia.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją adalimumabu w leczeniu WZJG. Porównanie skuteczności infliksymabu i adalimumabu wykazało, że szanse na uzyskanie remisji klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej wśród chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa są niższe w grupie otrzymującej adalimumab. Analiza ekonomiczna wykazała także, że stosowanie adalimumabu wiązałyby się ze wyższymi kosztami w porównaniu ze stosowaniem infliksymabu, co w kontekście braku przekonujących dowodów na jego wyższość w zakresie skuteczności klinicznej powoduje, że finansowanie wnioskowanej technologii w obecnym kształcie wydaje się niezasadne.</p>
Infliksymab (Remicade®)	Rekomendacja Prezesa, 2012	Pozytywna warunkowa	Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego	<p>W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie INF w ciężkich rzutach wrzodziejącego zapalenia jelita pozwala uniknąć zabiegu kolektomii w grupie chorych, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Jednocześnie, Prezes Agencji przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), stąd należy każdorazowo informować chorych kwalifikowanych do programu o możliwości ich wystąpienia. Prezes Agencji, przechylając się do stanowiska Rady</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2012	Pozytywna warunkowa		<p>Przejrzystości wnosi o dodanie w kryteriach włączenia do programu przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego” pod warunkiem dodania w kryteriach włączenia, że do programu mogą być kwalifikowani chorzy z przeciwwskazaniami do stosowania cyklosporyny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu w ciężkich rzutach WZJG zmniejsza częstość kolektomii w grupie chorych, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką [AOTMiT 2016]. 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* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] 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.

Obecnie w Polsce chorzy z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogą być leczeni w ramach programu lekowego *B.55. (Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)) infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem*. Czas leczenia w ww. programie lekowym obejmuje:

- leczenie indukcyjne – infuzję infliksymabu lub wedolizumabu w 0., 2. i 6. tygodniu albo w przypadku tofacytynibu 2 razy dziennie podanie doustne przez 8 tygodni;
- leczenie podtrzymujące:
 - w przypadku infliksymabu i tofacytynibu od chwili podania pierwszej dawki indukcyjnej aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (jednak nie dłużej niż 12 miesięcy);
 - w przypadku wedolizumabu od chwili podania pierwszej dawki indukcyjnej aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (jednak nie dłużej niż 54 tygodnie).

Zapisy programu lekowego *B.55.* dopuszczają zamianę leków infliksymab/wedolizumab/tofacytynib w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako stwierdzony brak odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie działań niepożądanych leczenia lub wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. Uwzględniając praktykę kliniczną leczenia WZJG, za

podstawowy komparator dla UST w niniejszej analizie należy uznać WED, gdyż będzie to technologia z większym prawdopodobieństwem zastępowana przez UST.

W związku z powyższym za komparatory dla ustekinumabu w zdefiniowanej populacji docelowej w niniejszej analizie uznano:

- **wedolizumab;**
- **infliksymab;**
- **tofacytynib.**

5.1. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opis poszczególnych substancji uznanych za komparatory dla produktu leczniczego Stelara® w analizowanym wskazaniu, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania w Polsce.

Tabela 14

Charakterystyka substancji czynnych uznanych jako komparatory dla produktu leczniczego Stelara®

Komparator	Infliksymab [ChPL Remsima®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Tofacytynib [Xeljanz®]
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory TNF-alfa Kod ATC: L04AB02	Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA33	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA29
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 10.09.2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Data rejestracji: 22.05.2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Takeda Pharma A/S	Data rejestracji: 22.03.2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG
Działanie leku	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa, ale niewiążącym się z limfotoksyną alfa.	Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 7$, która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z $\alpha 4\beta 7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1, ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1. MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab nie wiąże się ani nie hamuje działania integryny $\alpha 4\beta 1$ i $\alpha E\beta 7$.	Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Remsima® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> umiarkowana lub ciężka czynna postać WZJG u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie 	Produkt leczniczy Entyvio® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> leczenie dorosłych z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie 	Produkt leczniczy Xeljanz® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych z niewystarczającą

Komparator	Inflixymab [ChPL Remsima®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Tofacytynib [Xeljanz®]
	<p>kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane lub były przeciwwskazania do takiego leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka czynna postać WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane lub były przeciwwskazania do takiego leczenia; reumatoidalne zapalenie stawów; choroba Crohna (w tym także u dzieci i młodzieży); zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa; łuszczycowe zapalenie stawów; łuszczycyca. 	<p>tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNFα);</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNFα). 	<p>odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego;</p> <ul style="list-style-type: none"> łuszczycowe zapalenie stawów; reumatoidalne zapalenie stawów.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Remsima® powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zapalnych chorób jelit. Produkt leczniczy Remsima® należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remsima® powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami.</p> <p>Zalecany schemat dawkowania u dorosłych chorych to 5 mg/kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg masy ciała, a potem co 8 tygodni. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Entyvio® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu WZJG lub choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg wedolizumabu podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6., a następnie co 8 tygodni.</p> <p>U chorych, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu co cztery tygodnie. U chorych, którzy zareagowali na leczenie można zmniejszyć dawkę i/lub odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.</p>	<p>Zalecana dawka to 10 mg podawane doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym. U chorych, u których do 8. tygodnia nie uzyska się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego chorego, u którego do 16. tygodnia nie uzyska się żadnych korzyści terapeutycznych. Zalecana dawka w leczeniu podtrzymującym to 5 mg tofacytynibu podawane doustnie dwa razy na dobę. U chorych, u których uzyskano</p>

Komparator	Infliksymab [ChPL Remsima®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Tofacytynib [Xeljanz®]
	leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu. Infliksymab powinien być podawany w infuzji dożylną trwającej 2 godziny. Wszystkich chorych, którym podano infliksymab, należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku.	W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u chorych z WZJG w ciągu 10 tygodni należy przerwać leczenie.	odpowiedź na leczenie tofacytynibem, można – zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania – zmniejszyć dawkę kortykosteroidów i/lub zaprzestać ich podawania.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny Infliksymab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)	<u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny Wedolizumab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)	<u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny Tofacytynib w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)

6. 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).

W dokumencie EMA wydanym w 2018 roku wskazano, że celem leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest osiągnięcie i podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji. Remisja powinna być zdefiniowana zgodnie z narzędziami używanymi w badaniu do oceny objawów podmiotowych, przedmiotowych i stanu zapalnego (np. jeśli stan zapalny błony śluzowej jest oceniany w skali Mayo, wynik 0 lub 1 pkt powinien definiować wygojenie w kategorii endoskopowej). Powinno przeprowadzić się ocenę aktywności choroby w badaniu endoskopowym, najlepiej poprzez centralne odczyty badań. Zaznaczono, że niezależnie od użytych skali i wartości odcięcia, definicja remisji powinna obejmować zaprzestanie krwawienia z odbytnicy. Remisja powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych [EMA 2018].

W dokumencie *EMA 2018* wskazano, że w ramach drugorzędowych punktów końcowych powinno ocenić się:

- częstość występowania zarówno wygojenia błony śluzowej, jak i remisji objawów;
 - częstość występowania odpowiedzi na leczenie. Definicja odpowiedzi na leczenie powinna być zgodna z użytymi narzędziami oceny objawów i wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym;
-

- częstość występowania remisji zgodnie z bardziej rygorystyczną definicją niż ustaloną dla pierwszorzędownego punktu końcowego (gdy mniej wymagająca definicja została przyjęta dla pierwszorzędownego punktu końcowego) lub *vice-versa*;
- w badaniach, w których dawka przyjmowanych steroidów nie jest zmniejszona w momencie oceny pierwszorzędownego punktu końcowego (tj. w badaniach dotyczących tylko leczenia indukcyjnego o krótkim okresie obserwacji) powinno ocenić się:
 - liczbę chorych, u których wystąpiła remisja objawowa i/lub endoskopowa bez jednoczesnego stosowania kortykosteroidów;
 - liczbę chorych, u których wystąpiła remisja objawowa i/lub endoskopowa przy stosowaniu kortykosteroidów z uwzględnieniem podziału na dawkę;
- numeryczne, odrębne wyniki poszczególnych składowych oceny objawów i oceny wygojenia błony śluzowej;
- stan zapalny błony śluzowej w badaniu histologicznym, w tym liczbę chorych, którzy osiągnęli prawidłowy wynik oceny histologicznej;
- indywidualnych chorych, którzy osiągnęli stan wygojenia błony śluzowej w ocenie endoskopowej, a także u których wystąpiła jednoczesna normalizacja objawów, poziomu biomarkera (stężenia kalprotektyny w kale) oraz wyniku badania histologicznego;
- zmianę w częstości wypróżniania się;
- parametry laboratoryjne wskazujące na istnienie stanu zapalnego (np. stężenie kalprotektyny);
- czas do osiągnięcia remisji (tylko ocena objawów i poziomu biomarkerów);
- czas do wystąpienia odpowiedzi (tylko ocena objawów i poziomu biomarkerów) [EMA 2018].

Ponadto można oceniać punkty końcowe związane z jakością życia za pomocą zwalidowanych narzędzi, np. kwestionariusza IBDQ lub ocenić redukcję liczby chorych, u których konieczne było przeprowadzenie kolektomii (zasadniczo istotny punkt końcowy w przypadku badań z udziałem chorych na ostry ciężki rzut WZJG). Można poddać ocenie również inne efekty zdrowotne, jeżeli znajdują uzasadnienie w analizowanym problemie zdrowotnym [EMA 2018].

W związku z powyższym, w ramach analizy klinicznej dla ustekinumabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- jakość życia;
- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- 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 i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem 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 zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

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 poddane 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.

7. Rodzaj i jakość dowodów

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.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

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

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.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ustekinumabu z wybranymi komparatorami w populacji 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, określonym poniżej:

- **populacja:**
 - dorośli;
 - wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
 - chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego lub chorzy po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem z programu lekowego B.55 ((*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*)).
 - **interwencja:** ustekinumab (dawkowanie zgodne z ChPL Stelara);
 - **komparatory:**
 - leki biologiczne oraz tofacytynib finansowane w Polsce w ramach Programu lekowego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
 - **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: jakość życia, odpowiedź na leczenie, aktywność choroby, profil bezpieczeństwa;
 - **metodyka:**
 - **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);
-

- **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla ustekinumabu stosowanego w populacji docelowej zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w ChPL Stelara® istnieje 1 opublikowane w postaci pełnego tekstu badanie randomizowane, w którym przedstawione zostały wyniki porównania analizowanej interwencji względem placebo (badanie *UNIFI*). Prawdopodobnie nie istnieją opublikowane badania zawierające wyniki porównań bezpośrednich dla UST z wybranymi komparatorami.

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 leków¹¹ (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.

¹¹ 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

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej, spełniającej wymogi formalne, będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce ustekinumabu (Stelara®) 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 komparatorów 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).

8.3. 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 ustekinumabu (Stelara®) 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 ustekinumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w rozpatrywanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której UST stosowany w leczeniu WZJG będzie finansowany ze środków publicznych przez maksymalnie 2 lata nieprzerwanej terapii w ramach programu lekowego.

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

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

9. Załączniki

9.1. 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 3
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 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Skala Powella i Tucka (św. Marka)	17
Tabela 2. Skala Schroedera (skala Mayo)	18
Tabela 3. Zmodyfikowana skala Mayo	18
Tabela 4. Skala SCCAI.....	20
Tabela 5. Skala Sutherlanda (UCDAI)	21
Tabela 6. Skala aktywności klinicznej WZJG wg Rachmilewicza (CAI)	21
Tabela 7. Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG	22
Tabela 8. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	36
Tabela 9. Oceny jakości wg klasyfikacji GRADE	47
Tabela 10. Siła zaleceń i ich interpretacja wg klasyfikacji GRADE.....	47
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Stelara®	52
Tabela 12. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania ustekinumabu	57
Tabela 13. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	61
Tabela 14 Charakterystyka substancji czynnych uznanych jako komparatory dla produktu leczniczego Stelara®	69
Tabela 15. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	81

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Ananthakrishnan 2013	Ananthakrishnan A.N., <i>Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease</i> , Gastroenterology & Hepatology 2013, 9(6): 367-374
Analiza weryfikacyjna Xeljanz®	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/093/AWA/93_AWA_OT.4331.20.2019_Xeljanz_WZJG_2019.07.18.pdf (data dostępu: 16.04.2020 r.)
AWSOZ	██████████ Stelara® (ustekinumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, 2020 r.
ChPL Amgevita®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 20.04.2020 r.)
ChPL Asamax®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Asamax®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12778 (data dostępu: 20.04.2020 r.)
ChPL Azathioprine VIS®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24734 (data dostępu: 20.04.2020 r.)
ChPL Encortolon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2201 (data dostępu: 20.04.2020 r.)
ChPL Entyvio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 20.04.2020 r.)
ChPL Namaxir®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Namaxir®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33884 , (data dostępu: 20.04.2020 r.)
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsima-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 20.04.2020 r.)
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf , data dostępu: 20.04.2020 r.)
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 20.04.2020 r.)
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 20.04.2020 r.)
Conrad 2014	Conrad K., Roggenbuck D., Laass M.W., <i>Diagnosis and classification of ulcerative colitis</i> , Autoimmunity Reviews 2014, 13: 463-466
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
Dhanda 2012	Dhanda A.D., Tom J. Creed T.J., Greenwood R., i in., <i>Can Endoscopy Be Avoided in the Assessment of Ulcerative Colitis in Clinical Trials?</i> , Inflamm Bowel Dis 2012
ECCO 2018	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

Referencja	Opis bibliograficzny
EMA 2018	European Medicines Agency, CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1, <i>Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis</i> , 2018
EMA 2019	European Medicines Agency, <i>Restrictions in use of Xeljanz while EMA reviews risk of blood clots in lungs</i> , 2019
Fine 2019	Fine S., Papamichael K., Cheifetz A.S., <i>Etiology and Management of Lack or Loss of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease</i> , <i>Gastroenterology & Hepatology</i> 15(12): 656-665
Geboes 2000	Geboes K, Riddell R, Öst A. i in., <i>A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis</i> , <i>Gut</i> . 2000; 47:404-409
Glinkowski 2018	Glinkowski S., Marcinkowska D., <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ocena aktywności choroby na podstawie współcześnie stosowanych skal</i> , <i>Nowa Med</i> 2018; 25(3): 123-137
IG-IBD	Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease, https://www.igibdscores.it/en/info-mayo-partial.html (data dostępu 08.04.2020 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
Jauregui-Amezaga 2016	Jauregui-Amezaga A., Vermeire S., Prenen H., <i>Use of biologics and chemotherapy in patients with inflammatory bowel diseases and cancer</i> , <i>Ann Gastroenterol</i> 2016; 29 (2): 127-136
Jauregui-Amezaga 2017	Jauregui-Amezaga A., Geerits A., Das Y., i in., <i>A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis</i> , <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2017, 305-313
Lee 2019	Lee J.S., Kim E.S., Moon W., <i>Chronological Review of Endoscopic Indices in Inflammatory Bowel Disease</i> , <i>Clin Endosc</i> 2019, 52:129-136
Lewis 2008	Lewis J., Chuai S., Lisa Nessel L., i in., <i>Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis</i> , <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2008, 14(12): 1660-1666
Macken 2015	Macken L., Blake P.A., <i>Management of acute severe ulcerative colitis (NICE CG 166)</i> , <i>Clinical Medicine</i> 2015 15(5): 473-6
Mokrowiecka 2014	Mokrowiecka A., <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa)</i> , <i>Medycyna Praktyczna</i> , https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/jelitogrube/65244,wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-colitis-ulcerosa (data dostępu 08.04.2020 r.)
Monstad 2014	Monstada I., Hovdeb Ø., Solberga I.C., Moum B.A., <i>Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies</i> , <i>Annals of Gastroenterology</i> 2014, 27: 95-104
Narula 2018	Narula N., Peerani F., Meserve J., i in., <i>Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium</i> , <i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2018;113(9):134554
Newton 2019	Newton L., Randall J.A., Hunter T., i in., <i>A qualitative study exploring the health-related quality of life and symptomatic experiences of adults and adolescents with ulcerative colitis</i> , <i>Journal of Patient-Reported Outcomes</i> (2019) 3:66
Ordás 2012	Ordás I., Eckmann L., Talamini M. i in., <i>Ulcerative colitis</i> , <i>Lancet</i> 2012; 380: 1606-1619
PEX 2018	Grzybała P., Mikułowska M., Proga K. i in., <i>Koszty bezpośrednie i pośrednie ponoszone przez pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna</i> , 2018
Peyrin-Biroulet 2019	Peyrin-Biroulet L., Danese S., Argollo M. i in., <i>Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: A systematic review and Meta-analysis</i> , <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> , 2019, 17: 838-846

Referencja	Opis bibliograficzny
PTWOzNZJ	Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita, https://j-elita.org.pl/wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego/ (data dostępu 10.04.2020 r.)
Rydzewska 2016	Rydzewska G.M., Głuszek-Osuch M., Kawalec P., Holko P., <i>Raport Epidemiologiczno-Społeczny/Nieswoiste zapalne choroby jelit – przeciwnik rosnący w siłę</i> , 2016
Rydzewska 2019	Rydzewska G., Szczepanek M., Bartnik W., <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> , Medycyna Praktyczna, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.17 . (data dostępu 08.04.2020 r.)
Silverberg 2005	Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., i in., <i>Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology</i> , Can J Gastroenterol 2005, 19: 5A-36A
Sprawozdanie NFZ za 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 NFZ za 2019 r.	Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
Stanisławska 2015	Stanisławska J., Zubrzycka R., Talarska D., <i>Jakość życia chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z uwzględnieniem czynników demograficznych i klinicznych</i> , Problemy Pielęgniarstwa 2015, 23(3): 373-379
Ungaro 2017	Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B., i in., <i>Ulcerative colitis</i> , Lancet 2017, 389(10080): 1756-1770
Węgrzyn 2017	Węgrzyn D., Adamek K., Łoniewska B., <i>Budowa bariery jelitowej</i> , Pomeranian J Life Sci 2017, 63(3):6-9
Zagórowicz 2011	Zagórowicz E., Bartnik W., <i>Obraz kliniczny wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna</i> , Atlas kliniczno-patologiczny nieswoistych chorób zapalnych jelit, 2011
Zagórowicz 2013	Zagórowicz E., <i>Czy leczenie wpływa na przebieg nieswoistych chorób zapalnych jelit?</i> , Gastroenterologia Kliniczna 2013, 5(4): 176-183
Wytyczne i rekomendacje	
AGA 2020	Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y. i in., <i>AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe colitis</i> , Gastroenterology 2020, 158:1450-1461
ACG 2019	American College of Gastroenterology, <i>ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults</i> , Am J Gastroenterol 2019; 114: 384-413
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 (infliksymb) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”, 2012</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 (infliksymb), 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 (infliksymb), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2015</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
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 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)”, 2015</i>
AOTMiT RP 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 47/2017 z dnia 28 lipca 2017r. 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 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 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>
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 SRP 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) kod EAN: 5909991138202, w ramach programu lekowego: „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2017</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>
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</i> , 2015
CADTH 2016	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Clinical Review Report: adalimumab (Humira)</i> , 2016
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

Referencja	Opis bibliograficzny
ECCO 2018	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
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> , Digestive and Liver Disease, 2016, 48(7): 726-733
GETECCU 2013	GETECCU, <i>The GETECCU clinical guideline for the treatment of ulcerative colitis: A guideline created using GRADE methodology</i> , Gastroenterología y Hepatología 2013, 36(7): 483.e1-483.e46
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
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
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis, Final appraisal document</i> , 2020
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium, <i>Ustekinumab 130mg concentrate for solution for infusion and 90mg solution for injection (vials) and solution for injection in pre-filled syringe (Stelara®)</i> , 2020
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> , 2015